

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19)世界知的所有権機関  
国際事務局(43)国際公開日  
2002年9月26日 (26.09.2002)

PCT

(10)国際公開番号  
WO 02/074306 A1

(51)国際特許分類: A61K 31/343, 31/381, 31/403, 31/4045, A61P 1/16 // C07D 209/14, 209/88, 307/91, 333/64 [JP/JP]; 〒530-8205 大阪府 大阪市北区 堂島浜一丁目 2番6号 Osaka (JP).

(21)国際出願番号: PCT/JP02/02486 (72)発明者: および (75)発明者/出願人 (米国についてのみ): 梅野 寛 (UMENO,Hiroshi) [JP/JP]; 〒419-0113 静岡県 田方郡 磐南町大土肥5の208 Shizuoka (JP). 小林 輝樹 (KOBAYASHI,Teruki) [JP/JP]; 〒410-0892 静岡県 沼津市 魚町6 Shizuoka (JP).

(22)国際出願日: 2002年3月15日 (15.03.2002)

(25)国際出願の言語: 日本語

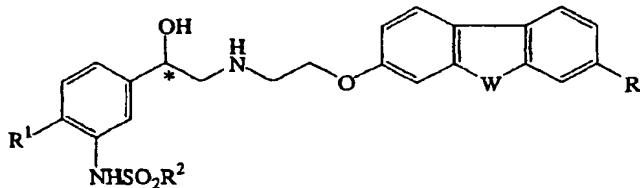
(26)国際公開の言語: 日本語 (74)代理人: 平木 拓輔 (HIRAKI,Yusuke); 〒105-0001 東京都港区 虎ノ門一丁目17番1号 虎ノ門5森ビル3階 Tokyo (JP).

(30)優先権データ: 特願2001-77407 2001年3月19日 (19.03.2001) JP

(71)出願人 (米国を除く全ての指定国について): 旭化成株式会社 (ASAHI KASEI KABUSHIKI KAISHA) (81)指定国 (国内): AF, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, I (続葉有)

(54) Title: REMEDIES FOR FATTY LIVER

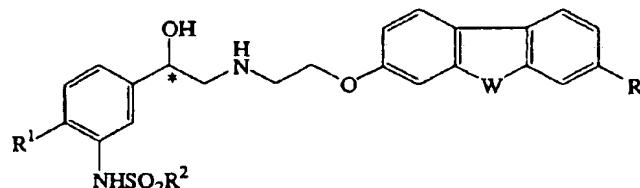
(54)発明の名称: 脂肪肝治療薬



(NH) or sulfur, and \* stands for an asymmetric carbon atom.

(57)要約:

本発明は、 $\beta$ 3作動活性を有する脂肪肝の治療薬を提供する。 $\beta$ 3作動活性を有する下記一般式(I)等の化合物は、脂肪肝治療効果を有する。



式中、R<sup>1</sup>は水酸基等、R<sup>2</sup>は低級アルキル基等、R<sup>3</sup>は水酸基等、Wは酸素原子、二級窒素原子(NH)または硫黄原子を示し、\*は不斉炭素原子を意味する。

WO 02/074306 A1

BEST AVAILABLE COPY



ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 國際調査報告書

(84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

明細書  
脂肪肝治療薬

技術分野

本発明は、 $\beta$  3 作動薬の脂肪肝治療薬に関する。

背景技術

脂肪肝は、過栄養、肥満、アルコール、糖尿病、薬物投与（副腎皮質ステロイド、抗癌剤、サリチル酸など）、高カロリー輸液、腸管切除、急性妊娠性脂肪肝、あるいはReye症候群などの種々の成因が複合することによって起こり、肝臓での脂肪酸亢進、中性脂肪の沈着を特徴とする。脂肪肝の病態は、GOT, GPT增加を伴う肝機能障害であり、高脂血症、尿酸値の増加を伴うときもある。さらに、脂肪肝は、肝臓の炎症や壊死、肝硬変、肝細胞癌などに進行することもある（Hepatology 11, p 74-80 (1990)）。

脂肪肝の治療は、通常、食事療法、運動療法と薬物療法により行う。脂肪肝は、肥満、アルコール過多、糖尿病が主な成因と考えられているが、必ずしも特異的なものではないため、肥満、アルコール過多、糖尿病の治療薬が有効であるとは言えない。

現在の薬物治療には、ビタミン補給の為の総合ビタミン剤、脂質代謝改善の為のポリエンホスファジルコリンなどが用いられている。しかし、これらの薬物はあくまでも補助療法であり、いまだ完治に至る満足いく薬物は提供されていない。

新規かつ有用な、脂肪肝の治療および予防に用いられる医薬の提供が、従来より求められていた。

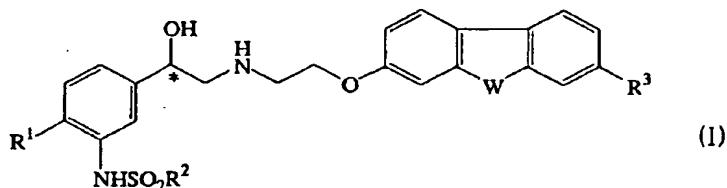
発明の開示

上記課題を解決するために、本発明者らは、鋭意検討したところ、下記の一般式 (I)、一般式 (II)、一般式 (III)、一般式 (IV) もしくは一般式 (V) で表される化合物またはそれらの塩に、肝臓重量の減少、脂肪含量の低下を認め、

脂肪肝の治療および予防剤として有用であることを確認し、本発明を完成するに至った。

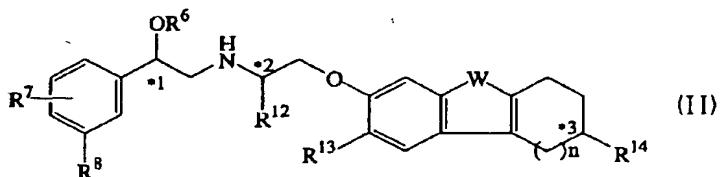
すなわち、本発明は、下記の一般式 (I)、一般式 (II)、一般式 (III)、一般式 (IV) もしくは一般式 (V) で表される化合物またはそれらの塩のいずれかを含有することを特徴とする脂肪肝治療薬である。

### 一般式 (I) :



[式中、R<sup>1</sup>は水素原子、ハロゲン原子または水酸基を示し、R<sup>2</sup>は低級アルキル基またはベンジル基を示す。R<sup>3</sup>はOR、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、低級アルキル基、低級アシル基、NR<sup>4</sup>R<sup>4'</sup>、ニトロ基またはシアノ基を示す。また、Rは水素原子、低級アルキル基、ベンジル基または置換基を有してもよい低級アシル基を示し、R<sup>4</sup>およびR<sup>4'</sup>は同一かもしくは互いに異なっていてもよい水素原子、低級アルキル基、低級アシル基、ベンジル基またはSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>を示す。R<sup>5</sup>は低級アルキル基またはベンジル基を示す。Wは酸素原子、二級窒素原子(NH)または硫黄原子を示す。\*は不齊炭素原子を意味する。]で示される化合物またはその塩。

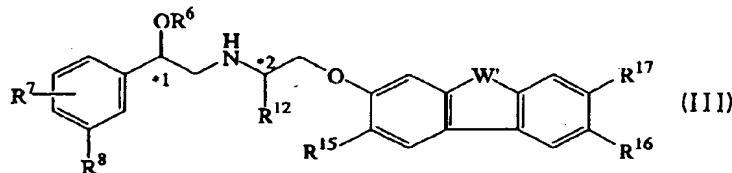
一般式 (II) :



[式中、 $R^6$ は水素原子またはメチル基を示し、 $R^7$ は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ベンジルオキシ基、アミノ基またはヒドロキシメチル基を示し、 $R^8$ は水素原子、ヒドロキシメチル基、 $NHR^9$ 、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ またはニトロ基を示す。但し、 $R^9$ は水素原子、メチル基、 $SO_2R^{11}$ 、ホルミル基または $CO$

$NH R^{12}'$  を示し、 $R^{11}$  は低級アルキル基、ベンジル基または $NR^{10}R^{10}'$  を示す。また、 $R^{10}$  および $R^{10}'$  は同一かもしくは互いに異なっていてもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。 $R^{12}'$  は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。また、 $R^{12}$  は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。 $n$  は 1 または 2 であり、 $W$  は、二級窒素原子、酸素原子または硫黄原子を示す。 $n$  が 1 のとき、 $R^{13}$  あるいは $R^{14}$  のいずれか一方が水素原子で、他方は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。 $n$  が 2 のとき、 $R^{14}$  は水素原子で、 $R^{13}$  は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。 $*1$  は、不斉炭素原子を示し、 $*2$  および $*3$  は、 $R^{12}$  および $R^{14}$  がそれぞれ水素原子でない場合には不斉炭素原子を意味する。] で示される化合物またはその塩。

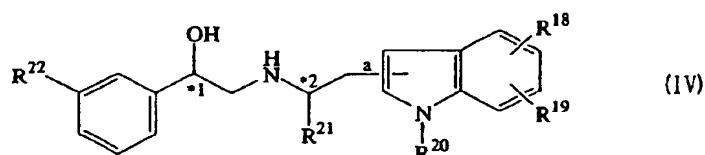
一般式 (III) :



[式中、 $R^6$  は水素原子またはメチル基を示し、 $R^7$  は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ベンジルオキシ基、アミノ基またはヒドロキシメチル基を示し、 $R^8$  は水素原子、ヒドロキシメチル基、 $NH R^9$ 、 $SO_2 NR^{10} R^{10}'$  またはニトロ基を示す。但し、 $R^9$  は水素原子、メチル基、 $SO_2 R^{11}$ 、ホルミル基または $CO$ 。 $NH R^{12}'$  を示し、 $R^{11}$  は低級アルキル基、ベンジル基または $NR^{10} R^{10}'$  を示す。また、 $R^{10}$  および $R^{10}'$  は同一かもしくは互いに異なっていてもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。 $R^{12}'$  は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。また、 $R^{12}$  は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。 $W'$  は、二級窒素原子、酸素原子、硫黄原子またはメチレン基を示し、 $W'$  が二級窒素原子、酸素原子または硫黄原子の場合は、 $R^{17}$  は水素原子で、 $R^{15}$  あるいは $R^{16}$  のいずれか一方が水素原子で、他方は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。また、 $W'$  がメチレン基の場合は、 $R^{15}$  および

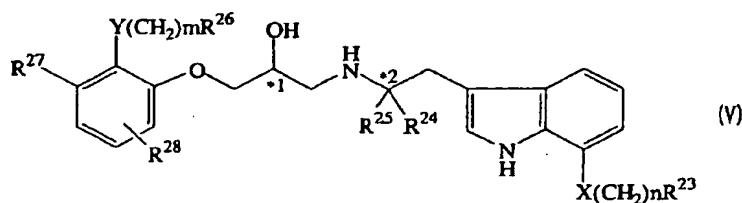
$R^{16}$  はいずれも水素原子で、  $R^{17}$  は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。\*1 は、不斉炭素原子を示し、\*2 は、 $R^{12}$  が低級アルキル基である場合には不斉炭素原子を意味する。] で示される化合物またはその塩。

一般式 (IV) :



[式中、 $R^{18}$  は水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルコキシ基、 $R^{19}$  は低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、フェニル低級アルコキシ基、ヒドロキシル基で置換されていてもよい低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノスルホニル基、 $R^{20}$  は水素原子または低級アルキル基、 $R^{21}$  は低級アルキル基、 $R^{22}$  はハロゲン原子またはトリフルオロメチル基を示し、側鎖 a はインドール環の 2 位または 3 位への結合を示し、\*1 および\*2 は不斉炭素原子を意味する。] で示される化合物またはその塩。

一般式 (V) :



[式中、 $X$  は酸素原子、二級窒素原子または硫黄原子、 $Y$  は酸素原子、硫黄原子、 $SO$  または  $SO_2$ 、 $R^{23}$  は水酸基、低級アルコキシカルボニル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノカルボニル基、環状アミノカルボニル基、カルボキシル基、スルファモイル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノスルホニル基、環状アミノスルホニル基、スルホン酸基または置換もしくは非置換フェニル基、 $R^{24}$  お

より  $R^{25}$  は、それぞれ独立して水素原子または低級アルキル基、  $R^{26}$  は水素原子、置換もしくは非置換フェニル基、置換もしくは非置換ナフチル基または置換もしくは非置換の単環性ヘテロアリール基または置換もしくは非置換の二環性ヘテロアリール基、  $R^{27}$  は水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、置換もしくは非置換ベンジル基、水酸基、アルキルチオ基、アミノ基、低級ジアルキルアミノ基または低級アルキルスルホニルアミノ基、  $R^{28}$  は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基、  $m$  は 0、1、2 または 3、  $n$  は 1、2、3、4 または 5 をそれぞれ示す。  
\*1 は不斉炭素原子を意味する。  $R^{24}$  および  $R^{25}$  が互いに異なる場合には、\*2 は不斉炭素原子を意味する。] で示される化合物またはその塩。

本明細書は、本願の優先権の基礎である日本国特願 2001-77407 の明細書および／または図面に記載される内容を包含する。

#### 発明を実施するための最良の形態

上記の一般式 (I) の化合物およびその薬学的に許容される塩は、例えば、後記する方法により調製される新規な化合物であり、 $\beta$  3 作動作用を有する。また、一般式 (II) およびその薬学的に許容される塩は、 $\beta$  3 作動作用を有する化合物として、例えば、WO 99/01431 号公報に記載されている。また、一般式 (III) で示される化合物およびその薬学的に許容される塩も、 $\beta$  3 作動作用を有する化合物として、例えば、特開平 9-249623 号公報に記載されている。また、一般式 (IV) で示される化合物およびその薬学的に許容される塩も、 $\beta$  3 作動作用を有する化合物として、例えば、WO 96/16938 号公報または特開平 11-255743 号公報に記載されている。また、一般式 (V) で示される化合物およびその薬学的に許容される塩も、 $\beta$  3 作動作用を有する化合物として、例えば、WO 00/44721 号公報に記載されている。

上記式の化合物において、一般式 (I)、一般式 (II) または一般式 (III) の化合物が好ましく、特に一般式 (III) の化合物が好ましい。また、一般式 (I) の化合物も好ましい。

さて、 $\beta$ アドレナリンレセプターは、 $\beta$ 1、 $\beta$ 2、 $\beta$ 3に分類され、 $\beta$ 1の刺激は、拍動数の増加、 $\beta$ 2の刺激は、平滑筋組織の弛緩を誘起し、血圧を低下させ、 $\beta$ 3は、脂肪細胞の脂肪分解を促進させ、熱産生を上昇させると考えられている。従って、 $\beta$ 3作動薬が、糖尿病、肥満、高脂血症の予防、治療薬として有用であることが示されている (Nature 309, p163-165 (1984)、Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 20, p191-199 (1996)、Drug Development Research 32, p69-76 (1994)、J. Clin. Invest. 101, p2387-2393 (1998))。

脂肪肝と糖尿病、肥満、高脂血症等は合併症として並存することが多いものの、いずれかがあれば必ず生ずるという原因と結果の関係とは言えない。 $\beta$ 3作動薬は、糖尿病、肥満、高脂血症を治療できるとの従来の開示があったとしても、 $\beta$ 3作動薬が脂肪肝の治療が可能であることを意味するものではない。例えば、従来 $\beta$ 3作動薬として公知のCL316, 243を肥満マウスに投与したところ、肥満を治し、血糖を下げ、血中トリグリセライドを低下させるものの、肝臓重量は増加し、脂肪含量は増加することが確認されているからである (Eur. J. Endocrinol. 131, p97-102 (1994))。この文献は、糖尿病、肥満、高脂血症と脂肪肝とは無関係であることを示し、且つ、糖尿病治療薬である $\beta$ 3作動薬は、一般的には脂肪肝の治療、改善効果を有するというより、逆に悪化させる恐れを与えるであろうことが当業者に容易に推測される。

本発明は、 $\beta$ 3作動薬により脂肪肝の治療が行い得ないと当業者の予想に反して、上記一般式(I)、(II)、(III)、(IV)または(V)の化合物を用いることによる脂肪肝の治療、予防薬、およびその治療方法が達成されることを確認したものである。

以下、本発明について説明する。

一般式(I)において、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子あるいはヨウ素原子を挙げることができるが、この内フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましい例として挙げられる。また、低級アルキル基の「低級」とは、炭素数1～4の炭素を含む直鎖状もしくは分枝状の飽和炭化水素を意味し、メチル、エチル、n-ブロピル、i-ブロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-

ブチル、*t*－ブチルが挙げられる。さらに、低級アシル基の「低級」とは、炭素数1～6の炭素を含む直鎖状もしくは分枝状のアシル基を意味し、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイルなどが挙げられる。

$R^1$ は水素原子、ハロゲン原子または水酸基であるが、水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子および水酸基が好ましい例として挙げられる。また、 $R^2$ は低級アルキル基またはベンジル基であるが、具体例を挙げると、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*s*-ブチル基、*t*-ブチル基、ベンジル基が挙げられ、特にメチル基、ベンジル基が好ましい例として挙げられる。

また、 $R^3$ はOR、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、低級アルキル基、低級アシル基、 $NR^4R^4'$ 、ニトロ基またはシアノ基（ただし、Rは水素原子、低級アルキル基、ベンジル基または置換基を有していてもよい低級アシル基を意味する。 $R^4$ および $R^4'$ は同一かもしくは互いに異なっていてもよい水素原子、低級アルキル基、低級アシル基、ベンジル基または $SO_2R^5$ を示す。 $R^5$ は低級アルキル基またはベンジル基を示す。）であり、この内ORが好ましい例として挙げられる。また、 $NR^4R^4'$ も好ましい例として挙げられる。Rとしては、水素原子、低級アルキル基または置換基を有していてもよい低級アシル基が好ましい例として挙げられる。 $R^4$ および $R^4'$ としては、水素原子、低級アシル基または $SO_2R^5$ がより好ましい例として挙げられる。

Wは酸素原子、二級窒素原子（NH）または硫黄原子を示すが、この内二級窒素原子が好ましい例として挙げられる。置換基を有していてもよい低級アシル基の置換基とは、通常市販されている試薬中の低級アシル基への置換基であればよいが、特に限定されるものではなく、好ましい置換基としては低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、水酸基または低級アルコキシ基などが例示される。

脱離基としては、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子あるいはメシル基、トリル基などのスルホン酸エステル等の脱離する基を意味する。

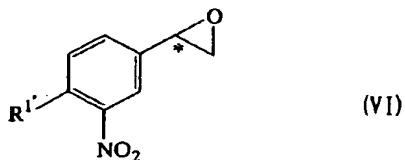
上記の一般式 (I) においては、\*は不斉炭素原子であり、RおよびSの2つの鏡像異性体として存在し得る。光学的に純粋な異性体のみならず、任意の比率の2つの異性体の混合物も本発明の範囲内に包含される。薬理活性の発現という点からは、エタノールアミノ鎖不斉炭素\*の好ましい配置は、絶対配置Rである。N-[3-[2-[2-(7-ヒドロキシ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]メタンスルホンアミドの不斉炭素\*については、特にR-ヒドロキシ体が好ましい例として挙げられる。

一般式 (I) で表される本発明化合物において、各置換基の組み合わせが、[R<sup>1</sup>は水素原子、ハロゲン原子または水酸基を示す。R<sup>3</sup>はOR、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、低級アルキル基、低級アシル基、NR<sup>4</sup>R<sup>4'</sup>、ニトロ基またはシアノ基を示す。また、Rは水素原子、低級アルキル基、ベンジル基または置換基を有していてもよい低級アシル基を示し、R<sup>4</sup>およびR<sup>4'</sup>は同一かもしくは互いに異なっていてもよい水素原子、低級アルキル基、低級アシル基、ベンジル基またはSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>を示す。R<sup>5</sup>は低級アルキル基またはベンジル基を示す。]である化合物またはその塩が好ましい例として挙げられる。

また、本発明は、上記一般式 (I) の各置換基の組み合わせが、[R<sup>1</sup>は水素原子、ハロゲン原子または水酸基を示す。R<sup>3</sup>はOR、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、低級アルキル基、NR<sup>4</sup>R<sup>4'</sup>、ニトロ基またはシアノ基を示す。また、Rは水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示し、R<sup>4</sup>およびR<sup>4'</sup>は同一かもしくは互いに異なっていてもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。]である化合物またはその塩が好ましい例として挙げられる。

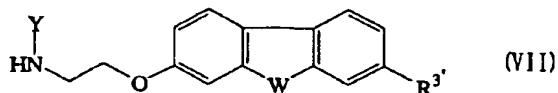
一般式 (I) の化合物は、例えば下記の方法により製造できる。

(製造法) 一般式 (VI)

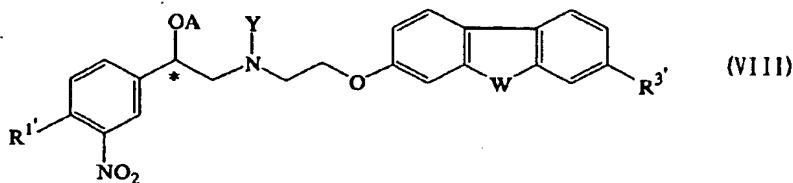


[式中、R<sup>1</sup>は水素原子、ハロゲン原子または保護された水酸基を示し、\*は

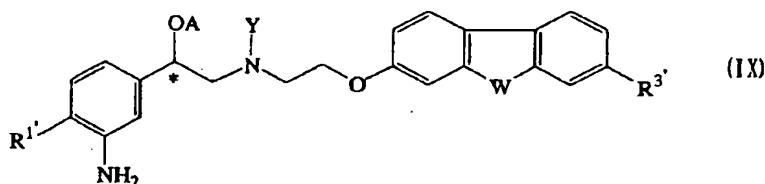
不斉炭素原子を意味する。] で示される化合物と一般式 (VII)



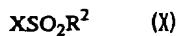
[式中、Wは酸素原子、二級窒素原子（NH）または硫黄原子を示す。Yは水素原子またはアミンの保護基を意味し、R<sup>3'</sup>はOR'、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、低級アルキル基、低級アシル基、NR<sup>4</sup>R<sup>4'</sup>、ニトロ基またはシアノ基を示す。また、R'は低級アルキル基、置換基を有していてもよい低級アシル基、ベンジル基または水酸基の保護基を示し、R<sup>4</sup>およびR<sup>4'</sup>は同一かもしれないが互いに異なっていてもよい水素原子、低級アルキル基、低級アシル基、ベンジル基、アミンの保護基またはSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>を示す。R<sup>5</sup>は低級アルキル基またはベンジル基を示す。] で示される化合物を反応させ、得られた一般式 (VIII)



[式中、Aは水素原子を示し、R<sup>1'</sup>、R<sup>3'</sup>、W、Yおよび\*はそれぞれ前記と同じ意味を示す。] で示される化合物を生成せしめ、Yが水素原子の場合は、予めアミンの保護基となした後、さらに還元して一般式 (IX)

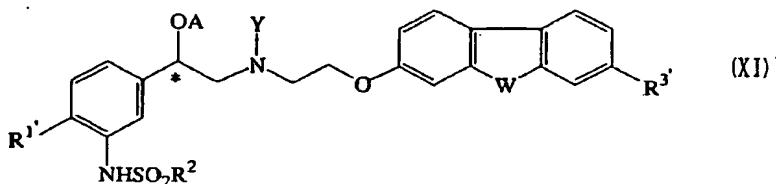


[式中、Yはアミンの保護基を示し、A、R<sup>1'</sup>、R<sup>3'</sup>、Wおよび\*はそれぞれ前記と同じ意味を示す。] で示される化合物を生成せしめ、次いで一般式 (X)

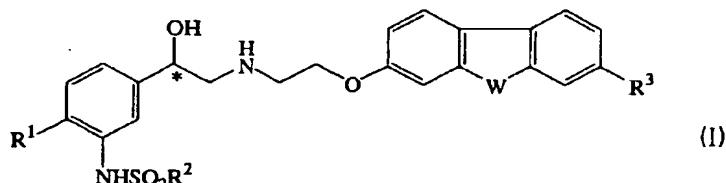


[式中、R<sup>2</sup>は低級アルキル基またはベンジル基を示し、Xは脱離基を示す。

脱離基としては、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子あるいはメシル基、トリル基などのスルホン酸エステル等の脱離する基を意味する。] で表される化合物とアルカリ存在下に反応させ、一般式 (XI)



[式中、A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、W、Yおよび\*はそれぞれ前記と同じ意味を示す。] で示される化合物を生成せしめて、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>およびYに保護基が存在する場合、これを一括あるいは段階的に脱保護することにより、一般式 (I)



[R<sup>1</sup>は水素原子、ハロゲン原子または水酸基を示し、R<sup>3</sup>はOR、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、低級アルキル基、低級アシル基、NR<sup>4</sup>R<sup>4</sup>、ニトロ基またはシアノ基を示す。また、Rは水素原子、低級アルキル基、ベンジル基または置換基を有していてもよい低級アシル基を示し、R<sup>4</sup>およびR<sup>4</sup>'は同一かもしくは互いに異なっていてもよい水素原子、低級アルキル基、低級アシル基、ベンジル基またはSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>を示す。R<sup>2</sup>、R<sup>5</sup>、Wおよび\*はそれぞれ前記と同じ意味を示す。] で示される化合物が得られる。

R<sup>1</sup>およびR<sup>3</sup>に水酸基の保護基を含む場合、水酸基の保護基として、通常使用されるものであれば特に限定されないが、例えば通常容易にかつ選択的に脱保護できる保護基として、トリアルキルシリル基、アルコキシアルキル基、アシル基等が好ましい例として例示される。これらの水酸基の保護基の導入、脱保護に際しては、成書（例えば、グリーン（T. W. Greene）、ウツ（P. G. M. Wuts）ら、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス

(Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience Publication) に記載されている公知の方法が用いられるが、例えば *t*-ブチルジメチルシリル (TBDMS) 基の導入においては、酸捕捉剤の存在下、アルコールに *t*-ブチルジメチルクロロシランまたは *t*-ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホナート等のシリル化剤を作用させる例が例示される。シリル化剤の添加量は、アルコールに対して、通常 1～1.5 倍モル程度が例示される。この反応は、通常不活性媒体中で行われることが好ましい。不活性媒体としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ピリジン等が挙げられ、N, N-ジメチルホルムアミドが好ましい例として例示される。不活性媒体の使用量としては、アルコール 1 g あたり、1～5 mL 程度が例示される。酸捕捉剤としては、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N, N-ジメチルアミノピリジン等が挙げられ、イミダゾールが好ましい例として例示される。この酸捕捉剤の添加量は、アルコールに対して、通常 1～3 倍モル程度が例示される。この反応は、通常、-20～80°C、特に、0°C～室温程度で実施することが好ましく、例えば、1～5 時間反応させることが好ましい。

ベンジルオキシメチル (BOM) 基の導入は、酸捕捉剤の存在下、アルコールにクロロメチルベンジルエーテルを作用させることにより行われる。クロロメチルベンジルエーテルの添加量は、アルコールに対して、通常 1～1.5 倍モル程度が例示される。この反応は、通常不活性媒体中で行われることが好ましい。不活性媒体としては、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド等が挙げられ、ジクロロメタンが好ましい例として例示される。不活性媒体の使用量としては、アルコール 1 g あたり、1～5 mL 程度が例示される。酸捕捉剤としては、トリエチルアミン、ピリジン、N, N-ジメチルアミノピリジン等が挙げられ、N, N-ジイソプロピルエチルアミンが好ましい例として例示される。この酸捕捉剤の添加量は、アルコールに対して、通常 1～3 倍モル程度が例示される。この反応は、通常、-20～80°C、特に、0°C～室温程度で実施することが好ましく、例えば、1～5 時間反応させることが好ましい。

また、アセチル（Ac）基の導入は、酸捕捉剤の存在下、アルコールに無水酢酸または塩化アセチル等のアセチル化剤を作用させることにより行われる。アセチル化剤の添加量は、アルコールに対して、通常1～3倍モル程度が例示される。この反応は、通常不活性媒体中で行われることが好ましい。不活性媒体としては、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジクロロメタン、ピリジン等が好ましい例として例示される。不活性媒体の使用量としては、アルコール1gあたり、1～5ml程度が例示される。酸捕捉剤としては、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジン等が好ましい例として例示される。この酸捕捉剤の添加量は、アルコールに対して、通常1～3倍モル程度が例示される。この反応は、通常、-20～80°C、特に、0°C～室温程度で実施することが好ましく、例えば、1～5時間反応させることが好ましい。

また、Y、R<sup>4</sup>あるいはR<sup>4</sup>にアミノ基の保護基を含む場合、保護基としては、例えば、アシル基、アシルオキシ基、あるいは、容易に脱保護可能なアラルキル基が例示される。容易に脱保護可能なアラルキル基としては、ベンジル基、置換ベンジル基、ナフチルメチル基、置換ナフチルメチル基が例示され、特に好ましくはベンジル基が例示される。アラルキル基としては、例えば炭素数7から16の炭素を含むアラルキル基等が用いられ、具体的には、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基等、および(1-ナフチル)メチル基、2-(1-ナフチル)エチル基、2-(2-ナフチル)エチル基が挙げられ、フェニル基およびナフチル基上に、例えば、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子の適当な置換基を適当な位置に有していても良い。これら保護基の導入は前記の成書に記載されている公知の方法で行えばよい。

一般式(VIII)の化合物は新規物質であり、一般式(I)で示される化合物合成の重要な中間体として特徴的である。一般式(VIII)の化合物は、一般式(VI)で示される化合物と一般式(VII)で示される化合物を、通常の媒体、例えばジメチルスルホキシド、直鎖状または環状エーテル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドまたは2-ブタノールなどのアルコール系の有機溶媒中で

反応させることで得られる。一般式 (VI) で示される化合物、および一般式 (VII) で示される化合物は、等モル使用することも多いが、好ましくは一般式 (VII) で示される化合物を過剰量使用する。反応温度は、適宜の温度が選択されるが、通常は室温から選択された溶媒の還流温度が例示される。反応時間は反応条件等により適宜選択でき、通常は収率が最大となるところで終了すれば良い。また、反応に際してはトリメチルシリルアセトアミド (TMSA)、N, O-ビス (トリメチルシリル) アセトアミド、ヘキサメチルジシラザン (HMDA)、ビス (トリメチルシリル) ウレアを加えると、反応時間の短縮と収率向上になるという報告 (テトラヘドロン レターズ (Tetrahedron Lett.)、1986年、27巻、2451頁) があり、この方法を適宜選択することができる。

また、一般式 (IX) の化合物も新規物質であり、一般式 (I) で示される化合物合成の重要な中間体として特徴的であり、一般式 (VIII) のニトロ基を還元しアミン (アニリン) とすることで得られる。この還元に際して、一般式 (VIII) における置換基Yが水素原子である場合には、予めアミンの保護基となし、その還元反応は、例えば、メタノールなどの溶媒中、酸化白金の触媒存在下で水素化するか、あるいは鉄粉または2価のスズ存在下、塩酸を用いた系などで行うことができる。

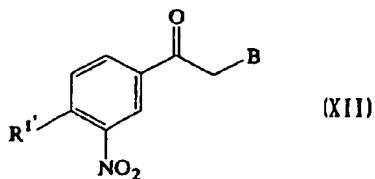
また、一般式 (XI) の化合物も新規物質であり、一般式 (I) で示される化合物合成の重要な中間体として特徴的である。文献 (カイザー (C. Kaiser) ら、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J. Med. Chem.)、1974年、17巻、49頁) に記載の方法を用いて、一般式 (X) で示される化合物により一般式 (IX) の化合物のアミン (アニリン) のスルホン化を実施することにより、一般式 (XI) で示される化合物が得られる。更に、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup> およびYにおける水酸基あるいはアミンの保護基のうち、存在する保護基については後述する脱保護の方法により脱保護し、一般式 (I) で示される化合物が得られる。

上記のスルホン化は、たとえば公知あるいは市販の一般式 (X) の化合物と一般式 (IX) の化合物をピリジンなどの溶媒中、氷冷から室温で反応させる例が挙げられる。脱保護に際して、順次であっても一括して行っても良いが、好ましく

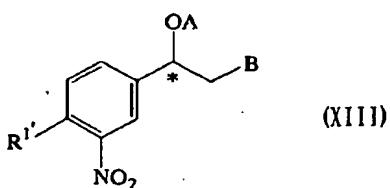
はR<sup>1'</sup> またはR<sup>3'</sup> における水酸基の保護基、Y、R<sup>3'</sup> におけるアミノ基の保護基の順に行なうことが挙げられる。脱保護の条件として、R<sup>1'</sup> およびR<sup>3'</sup> の水酸基の保護基のベンジル基は、パラジウムやニッケルなどの触媒を用いて、メタノールなどの溶媒中水素化分解して脱保護する。あるいはR<sup>1'</sup> およびR<sup>3'</sup> の水酸基の保護基のベンジル基またはメチル基などは塩化メチレンなどの溶媒中で、三臭化ホウ素などのルイス酸で処理して脱保護する。また、R<sup>1'</sup> およびR<sup>3'</sup> におけるアセチル保護された水酸基の脱保護は、公知のエステルの加水分解条件を用いて行なう。具体例としては、アルコール中アルカリを用いて、室温から溶媒の還流温度で加熱する方法が挙げられる。また、R<sup>1'</sup> およびR<sup>3'</sup> の水酸基の保護基のトリエチルシリル基などは、テトラヒドロフラン中酢酸と3～5倍モルのテトラブチルアンモニウムフロリドを加え、室温で30分～5時間処理することにより脱保護できる。Y、R<sup>3'</sup> におけるアミノ基の保護基のベンジル基はパラジウムやニッケルなどの触媒を用いて、メタノールなどの溶媒中水素化分解して脱保護する。また、Y、R<sup>3'</sup> におけるアミンの保護基のアセチル基の場合は、メタノールなどの溶媒中室温で塩酸処理するか、水またはメタノールなどの溶媒中アルカリで加熱することにより脱保護できる。

一般式 (VI) で示される化合物は公知であり、ラセミ体は例えば、公知の対応するスチレンをジクロロメタンなどの溶媒中、0℃～室温でm-クロロ過安息香酸などの酸化剤で酸化して得られる。

また、別法として一般式 (XII)

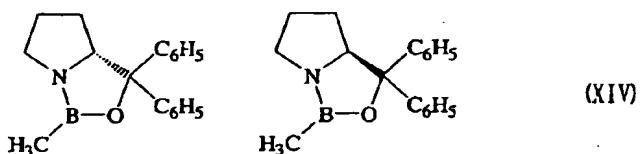


[式中、R<sup>1'</sup> は前記と同じ意味を表し、B は塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を表す。] で示される化合物を下記の方法等により還元し、一般式 (XIII)



[式中、R'、\*はそれぞれ前記と同じ意味を表し、Aは水素原子、Bは塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を示す。] とし、必要に応じて置換基Bをヨウ素原子とする場合は、塩素原子または臭素原子をヨウ素置換し、次いで、アルカリ処理でエポキシ化することでも得られる。即ち、一般式(XIII)で示される化合物の還元は、一般式(XIII)で示される化合物の水酸基の立体\*がラセミの場合は、ボランなどの還元剤を使用することにより得られる。

また、一般式(XIII)における\*に関して、RまたはSの光学異性体を得ようとする場合には、一般式(XIV)



などのキラル補助剤（なお、式中のBはホウ素原子を示す）を用いて行えばよい。即ち、一般式(XIII)で示される化合物を前記のキラル補助剤の存在下、ボランで還元することにより得られる。上記の還元反応は、テトラヒドロフランなどの溶媒中で行うことが好ましい。これらのキラル補助剤の調製およびその反応は文献（コーリー（E. J. Corey）ら、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー（J. Org. Chem.）、1991年、56巻、442頁）に従って行えばよい。

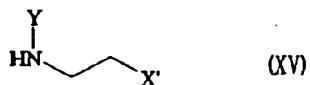
一般式(XIII)で示される化合物を還元して一般式(XIII)とした後、塩素原子または臭素原子からヨウ素原子への置換が必要とされる場合には、上述の還元して得られた化合物をさらにアセトンなどの溶媒中、プロム体に対して3～10倍モルのヨウ化ナトリウムなどのヨウ素化剤と還流温度で1～3時間加熱する方法が例示される。その後、メタノールなどの溶媒中で0℃～室温で1～2当量の水酸化ナトリウム水溶液などのアルカリ存在下でエポキシ化して一般式(VI)の

化合物を得ることができる。なお、一般式 (XIII) から一般式 (VI) を得る際、不斉炭素\*に関するその立体は保持される。すなわち、R体からはR体、S体からS体が得られる。

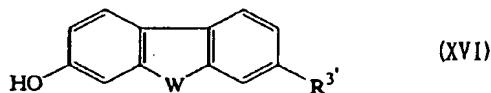
一般式 (XII) で示される化合物は公知であり、市販品を利用するか、文献（たとえば、ラーセン (A. A. Larsen) ら、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J. Med. Chem.) 、1967年、10巻、462頁あるいはカイザー (C. Kaiser) ら、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J. Med. Chem.) 、1974年、17巻、49頁）に記載の方法に準じて合成できる。

一方、一般式 (VII) の化合物は新規物質であり、一般式 (I) で示される化合物合成の重要な中間体として特徴的である。

一般式 (VII) の化合物は、一般式 (XV)



[式中、Yはアミンの保護基を意味し、X'は塩素原子、臭素原子または水酸基を示す。] で示される化合物と一般式 (XVI)



[式中、Wは酸素原子、二級窒素原子 (NH) または硫黄原子を示す。R<sup>3</sup>はOR'、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、低級アルキル基、低級アシル基、NR<sup>4</sup>R<sup>4'</sup>、ニトロ基またはシアノ基を示す。また、R'は低級アルキル基、置換基を有していてもよい低級アシル基、ベンジル基または水酸基の保護基を示し、R<sup>4</sup>およびR<sup>4'</sup>は同一かもしくは互いに異なっていてもよい水素原子、低級アルキル基、低級アシル基、ベンジル基、アミンの保護基またはSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>を示す。R<sup>5</sup>は低級アルキル基またはベンジル基を示す。] で示される化合物を反応させることにより得られる。Y、R<sup>4</sup>またはR<sup>4'</sup>がアミンの保護基であり、アミンの保護基として通常使用されるものであれば特に限定されないが、例えば通常容易に脱保護できるベンジル基、ベンジルオキシカルボニル基、置換したベンジルオ

キシカルボニル基または $t$ -ブロキシカルボニル基、あるいはアセチル基またはトリフロロアセチル基などが挙げられる。

一般式 (XV) と一般式 (XVI) との反応は、 $X'$  が塩素原子または臭素原子の場合、有機溶媒中、塩基存在下、室温から選択した溶媒の還流温度までの間で行なうことが例示される。溶媒としてジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、アセトニトリル、ジグリム、テトラヒドロフランが挙げられ、塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシドなどを一般式 (XVI) に対して 1~10 倍モル使用することが好ましい。

反応が遅いときは、文献 (ブルtein ケミカル ソサエティー ジャパン (Bull. Chem. Soc. Jpn.)、1982年、55巻、2504頁) に記載の方法に従って、あるいはその改良法を用いて一般式 (VII) [Y はアミンの保護基を意味する。] の化合物を合成することができる。一例として、ジメチルホルムアミドあるいはアセトニトリル中、一般式 (XVI) の化合物に対して一般式 (XV) の化合物を 2~5 倍モル、40% フッ化カリウム-アルミナを 5~10 倍モル、改良法としては、さらにヨウ化カリウムを 0.1~0.5 当量加え、室温から 90°C で反応させる。

さらに、アミンの保護基 Y を脱保護することにより、一般式 (VII) [Y は水素原子を意味する。] のアミン化合物が得られる。脱保護はベンジル基の場合、例えばメタノールなどの溶媒中、パラジウム-炭素を触媒として水素化分解するか、臭化水素-酢酸で処理することにより脱保護できる。また、保護基 Y がアセチル基あるいはトリフロロアセチル基の場合はメタノールなどの溶媒中アルカリで処理することにより一般式 (VII) [Y は水素原子を意味する。] の化合物が得られる。

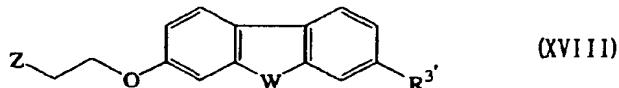
また、一般式 (XV) の化合物で  $X'$  が水酸基の場合、一般式 (XVI) の化合物と光延反応を行うことによって合成できる。すなわち、0°C~室温でテトラヒドロフランなどの溶媒中、1~10 当量のトリフェニルホスフィンと 1~10 当量のアゾジカルボン酸ジエチルの存在下での反応が例示される。

一般式 (XV) の化合物は、市販品のアミノアルコールをまず、保護基Yでアミンを保護することでX'が水酸基の化合物が得られる。次に水酸基を常法によりブロム化あるいはヨウ素化することで対応するブロム体あるいはヨウ素体が合成できる。また、Yがベンジル基の場合、市販のベンジルアミノエタノールを臭素化することで容易に得られ好ましい。また、容易入手可能なアミノブロム体があれば、保護基Yでアミンを保護して得られる。一例として、市販の2-ブロモエチルアミン臭化水素酸塩を塩化メチレン中トリエチルアミンの存在下、ベンジルオキシカルボニルクロリドと氷冷下反応させることが例示される。

また、一般式 (VII) の化合物は、次の方法によっても得られる。すなわち、一般式 (XVI) の化合物と一般式 (XVII)



[式中、Zは脱離基を示し、X'はハロゲン原子を意味する。脱離基は、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子あるいはメシル基、トシル基などのスルホン酸エステル等の脱離する基を意味する。] の化合物を反応させ、一般式 (XVIII)



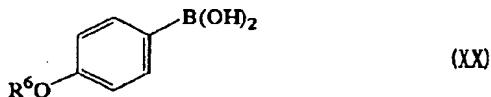
[式中、W、ZおよびR<sup>3</sup>はそれぞれ前記と同じ意味を示す。] で示される化合物を生成せしめた後乙を一般式 (XIX)



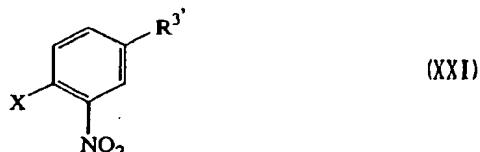
[式中、Yは水素原子またはアミンの保護基を示す。] で示される化合物で置換して、一般式 (VII) の化合物が得られる。

一般式 (XVI) の化合物のうち、Wが二級窒素原子の場合、R<sup>3</sup>が水酸基、クロロまたはメチル基以外の化合物は、新規化合物であり、以下の方法により合成できる。すなわち、R<sup>3</sup>が水酸基の化合物を、文献 (ポプリ (S. P. Popri) ら、インディアン ジャーナル オブ ケミストリー セクション B (Indian J.

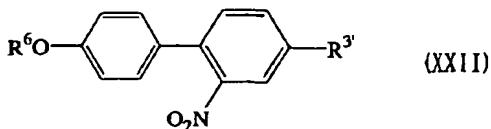
Chem. Sect. B)、1976年、14B巻、371頁)に記載の方法で合成できる。これを炭酸カリウムなどの塩基存在下にアルキルハライドと反応させることで任意のR<sup>3'</sup>がOR'の化合物を合成できる。また、前記の保護基の導入方法により保護基を導入することができる。また、R<sup>3'</sup>が臭素原子およびシアノ基の化合物は文献(チドウェル(R. R. Tidwell)ら、ヨーロピアン ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー(Eur. J. Med. Chem.)、1997年、32巻、781頁)に記載の化合物を通常のメチルエーテルの脱保護条件にしたがつて脱保護することで合成できる。また、R<sup>3'</sup>が塩素原子の化合物は文献(ポプリ(S. P. Popri)ら、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー(J. Med. Chem.)、1976年、16巻、425頁)に記載の化合物を上記と同様に脱保護することで合成できる。また、R<sup>3'</sup>が低級アルキル基の化合物は文献(カピル(R. S. Kapil)ら、インディアン ジャーナル オブ ケミストリー セクション B(Indian J. Chem. Sect. B)、1984年、23B巻、296頁)に記載の方法に準じて合成した化合物を上記と同様に脱保護して合成できる。さらに、別法として、一般式(XX)



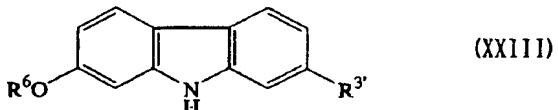
[式中、R<sup>6</sup>は水酸基の保護基を示す。なお、Bはホウ素原子を示す。]で示されるホウ素化合物と、一般式(XXI)



[式中、Xは脱離基であり、R<sup>3'</sup>は前記と同じ意味を示す。]で示される化合物を鈴木反応によるカップリングを行い、一般式(XXII)



[式中、R<sup>6</sup>とR<sup>3'</sup>はそれぞれ前記と同じ意味を示す。]で示される化合物を生成せしめ、更に還元的に閉環反応することにより、一般式(XXIII)



[式中、R<sup>6</sup>とR<sup>3'</sup>はそれぞれ前記と同じ意味を示す。]で示される化合物が得られ、引き続きR<sup>6</sup>を脱保護することにより、一般式(XVI)の化合物が得られる。

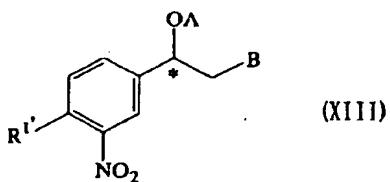
一般式(XX)と一般式(XXI)の化合物は、市販品を入手するかあるいは市販品に保護基を付加することにより得られる。鈴木反応は、雑誌(宮浦憲夫、鈴木章、有機合成化学協会誌、46巻、848頁(1988); Yuki Gosei Kagaku Kyoukaishi, vol. 46, 848(1988))に記載の方法あるいは文献(C.W. Holzapfel et al, Heterocycles, vol. 48, No. 8, 1513-18(1998))に記載の方法に準じて実施すればよい。

一般式(XXIII)の化合物は、文献(J. I. G. Cadogan et al, J. Chem. Soc., 1965, 4831)に記載の方法を応用して、合成することができる。すなわち、一般式(XXII)の化合物をトリアルキルfosfaitあるいはトリフェニルfosfaitの存在下加熱して、還元的に閉環反応を行い、一般式(XXIII)のカルバゾール誘導体を得ることできる。使用するfosfaitとしては、トリエチルfosfaitが好ましく、使用する量としては2~10当量が例示され、2~4当量用いることがより好ましい。反応温度は、80°Cから180°Cが例示され、より好ましくは130°Cから170°Cが例示される。反応時間は1時間から24時間が例示され、好ましくは3から10時間が例示される。その後、常法に従って、選択的にR<sup>6</sup>を脱保護することにより一般式(XVI)で示される化合

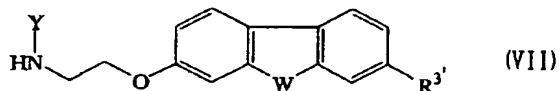
物が得られる。

また、一般式 (XVI) のうち、Wが酸素原子の場合は、文献（ストラ NS キー (P. O. Stransky) ら、ジャーナル オブ ケミカル ソサエティー パーキン トランザクション 1 (J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1)、1982年、1605頁）に記載の 3, 7-ジメトキシジベンゾフランのメチル基を常法に従い脱保護した後に一方のみを再度アルキル化あるいは保護化することで得られる。また、Wが硫黄原子の場合は文献（ジュリエ (M. M. Joullie) ら、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J. Med. Chem.)、1978年、21巻、1084頁）に記載の 3, 7-ジヒドロキシジベンゾチオフェン 5, 5-ジオキシドをリチウムアルミニウムハイドライドで還元して 3, 7-ジヒドロキシジベンゾチオフェンとした後、上記と同様にアルキル化あるいは保護化すれば目的とする化合物が得られる。

また、さらに別法として一般式 (XIII)



[式中、Aは水酸基の保護基を示し、Bは前記と同様に脱離基を示す。又、R<sup>1</sup>および\*はそれぞれ前記と同じ意味を示す。]で示される化合物と一般式 (VII)

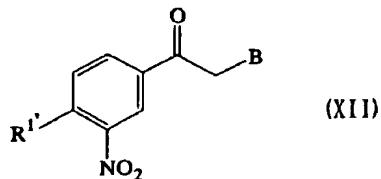


[式中、Yは水素原子またはアミンの保護基を示し、WおよびR<sup>3</sup>はそれぞれ前記と同じ意味を示す。]で示される化合物を反応させると、一般式 (VIII)

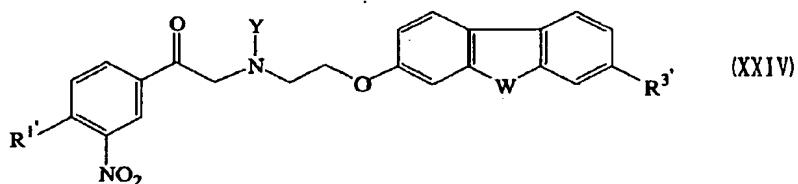
[式中、Aは水酸基の保護基を示し、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、W、Yおよび\*は前記とそれぞれ同じ意味を示す。]で示される化合物が得られる。以下、前記と同様の方法で一般式 (I) の化合物が得られる。

保護基Aの導入および脱保護は前記の方法に従って行うことができる。

また、さらに別法として一般式(XII)



[式中、R<sup>1</sup>は前記と同じ意味を示す。又、Bは前記と同様に脱離基を示す。]で示される化合物と一般式(VII) [式中、W、YおよびR<sup>3</sup>はそれぞれ前記と同じ意味を示す。]で示される化合物を反応させ、一般式(XXIV)

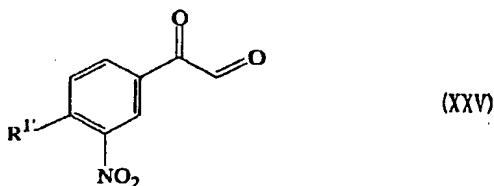


[式中、R<sup>1</sup>、W、Y、およびR<sup>3</sup>はそれぞれ前記と同じ意味を示す。]で示される化合物を生成せしめ、これを前記と同様の方法でカルボニル基を還元することで一般式(VIII) [Aは水素原子を示す。]の化合物が得られる。以下前記と同様の方法で一般式(I)の化合物が得られる。

一般式(XII)の化合物と一般式(VII)の化合物との反応は、文献(ラーセン(A. A. Larsen)ら、ジャーナルオブメディシナルケミストリー(J. Med. Chem.)、1967年、10巻、462頁)に記載の方法を改良し、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシドなどの極性溶媒中、酸のトラップ剤としてアミンの存在下または非存在下冰冷下から60°Cで反応させ、引き続きカルボニル基を水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウムなどの還元剤で冰冷下から室温で還元し、さらに保護基を脱保護して実施される。光学活性体を得るには、後で述べる方法による光学分割を行うか、還元時に前記に記載の触媒か、各種の文献(例えば阿知波(K. Achiwa)ら、ケミカルアンドファーマセウティカルブルtein(Chem. Pharm. Bull.)、1995年、43巻、748頁または野依(R. Noyori)ら、

ジャーナル オブ ザ アメリカン ケミカル ソサエティ (J. Am. Chem. Soc.)、1996年、118巻、2521頁) などに記載の公知の不斉還元の触媒の存在下、水素供給化合物と共に不斉還元すればよい。

また、さらに別法として一般式 (XXV)



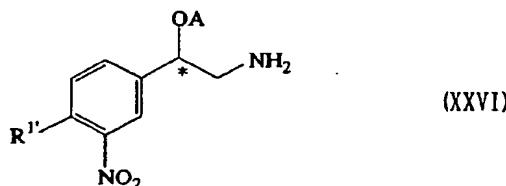
[式中、R<sup>1</sup>は前記と同じ意味を示す。]で示される化合物と一般式 (VII) [式中、Yは水素原子を示し、WおよびR<sup>3</sup>はそれぞれ前記と同じ意味を示す。]で示される化合物を反応させ、生成したシップ塩基とカルボニル基をさらに還元することにより、一般式 (VIII) [式中、AおよびYは水素原子を示し、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>およびWはそれぞれ前記と同じ意味を示す。]で示される化合物を生成せしめ、必要に応じてAとYを常法に従い保護化した後、これを前記と同様の方法でニトロ基を還元することで一般式 (IX) の化合物が得られる。以下前記と同様の方法で一般式 (I) の化合物が得られる。

この反応は、通常、媒体中で行われ、まず縮合反応で得られたシップ塩基をさらに還元するのと同時にカルボニル基をヒドロキシ基に還元し得る適当な還元剤の存在下に行われる。還元剤としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素リチウム等が挙げられる。フェニルグリオキサールの量はアミンに対して1～3倍モル、好ましくは1～1.5倍モル使用される。反応温度は、適宜の温度が選択されるが、通常は室温から選択された溶媒の還流温度が例示される。反応時間は反応条件等により適宜選択でき、通常は収率が最大となるところで終了すれば良い。一例として、これらの反応は、メタノール、エタノールのようなアルコール系溶媒中で、好ましくは低温で水素化ホウ素ナトリウムの存在下に行われる。光学活性体を得るには、後で述べる方法による光学分割を行えばよい。

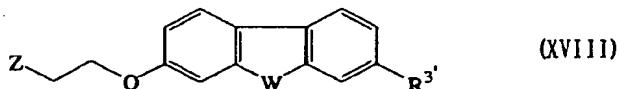
一般式 (XXV) の化合物は、R<sup>1</sup>で置換されたアセトフェノン類を水または例

えばジオキサンやテトラヒドロフラン等の環状エーテルのような有機溶媒中で、二酸化セレンのような酸化剤で酸化することにより、容易に得ることができる。また、別の方法として文献（ジャーナル オブ ザ アメリカン ケミカル ソサエティー（J. Am. Chem. Soc.）、1957年、79巻、6562頁）に記載の方法に従い製造できる。

また、さらに別法として、一般式（XXVI）



[式中、Aは水酸基の保護基を示し、R'および\*は前記とそれぞれ同じ意味を示す。]で示されるアミンと、一般式（XVIII）



[式中、W、R<sup>3'</sup>およびZはそれぞれ前記と同じ意味を示す。]で示される化合物との反応で一般式（VIII）[式中、Yは水素原子を示し、Aは水酸基の保護基を示し、R<sup>1'</sup>、R<sup>3'</sup>およびWは前記と同じ意味を示す。]の化合物を得、生成したアミンを保護した後に前記と同様の方法で一般式（I）の化合物を合成できる。

アミンとのカップリング反応は有機溶媒中、必要ならば第三級アミン（例えばトリエチルアミンなど）のようなプロトン受容体の存在下で行い、一般式（VIII）[但し、Yは水素原子を示す。]の化合物が得られる。脱離基とは、クロロ、ブロム、またはヨウ素あるいはメシル基、トシル基などのスルホン酸エステル等の上記反応に際して脱離する基を意味する。反応条件等の一例を示すと、一般式（XXVI）のアミンの使用量は、一般式（XVIII）で示される化合物に対して1～10倍モルである。

この反応は遅いので、オートクレーブ中で行うのが好ましく、使用される溶媒

として、メタノール、エタノール、ブタノールのようなアルコール類、塩化メチレン、クロロホルムのようなハロゲン化水素、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどを挙げることができる。反応温度は、一般に10～150°Cであり、好ましくは70～130°Cである。反応時間は、一般に5～100時間である。

一般式(XXVI)の化合物はR<sup>1</sup>で置換された置換マンデロニトリルの水素添加、たとえばラネーニッケルなどの触媒存在下に反応させることにより得られる。置換マンデロニトリルは置換ベンズアルデヒドとシアン化水素あるいはシアン化ナトリウムと亜硫酸水素ナトリウムとの反応からラセミ化合物として得られ、通常行われている方法および技術に従って、適宜選択された光学活性酸とジアステレオ異性体の塩を形成することにより、光学活性異性体に容易に分離することができる。また、光学活性な一般式(XXVI)の化合物は、光学活性な置換マンデロニトリルを加水分解することにより得られる光学活性なカルボン酸を通常使用されている縮合剤の存在下アンモニアと反応させ、引き続き還元することにより得られる。

本願に記載の種々の化合物は、必要により精製してもよく、通常公知の各種のクロマトグラフィー(カラム、フラッシュカラム、薄層、高速液体)を用いて、例えば従来公知の公報や、本願明細書に記載されたR<sub>f</sub>値等の物性を指標として確認することができる。

前述の通り、一般式(I)の化合物は、2つの異なる光学異性体として存在し得る。本発明方法は、純粹光学異性体およびラセミ混合物の双方を与え得る。上記で説明した反応は、関与する立体化学を変化させるものではない。

従って、不斉炭素を有しない一般式(XII)または(XXV)の化合物から出発して、あるいはラセミ化合物としての一般式(VI)、(XIII)または(XXVI)の化合物から出発して、ラセミ体が得られる。同様に、一般式(VI)、(XIII)または(XXVI)の化合物の純粹光学異性体、例えば、一般式(VI)のR異性体から出発して、R異性体のみが得られ、さらに一般式(VI)、(XIII)または(XXVI)の化合物の光学的に活性な異性体を使用するならば、純粹な異性体が得られる。

2種の鏡像異性体の混合物(ラセミ体)が得られた場合には、樟脳スルホン酸、

マンデル酸、置換マンデル酸のような光学的に活性な酸との付加塩として分別晶析などの適当な方法により分離できる。分別晶析は、適当な溶媒、好ましくは低級アルカノール（例えば、エタノール、イソプロピルアルコールおよびその混合物）を使用して行うことができる。

一般式 (II) において、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子あるいはヨウ素原子を挙げることができるが、この内フッ素原子と塩素原子が好ましい例として挙げられる。また、低級アルキル基の「低級」とは、炭素数1～4の炭素を含む直鎖状もしくは分枝状の飽和炭化水素を意味し、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチルが挙げられる。

$R^6$ は水素原子であることが好ましい。また、より選択性を有することから、 $R^6$ としてメチル基であることも好ましい。

$R^7$ は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ベンジルオキシ基、アミノ基またはヒドロキシメチル基であるが、この内 $R^7$ が水素原子である一般式 (II) の化合物が好ましい例として挙げられる。また、 $R^7$ がアミノ基またはヒドロキシメチル基である一般式 (II) の化合物が好ましい例として挙げられる。また、 $R^7$ がハロゲン原子、水酸基またはベンジルオキシ基である一般式 (II) の化合物も好ましい例として挙げられる。

また、 $R^8$ は、水素原子、ヒドロキシメチル基、 $NHR^9$ 、 $SO_2NR^{10}R^{10'}$  またはニトロ基であるが、この内 $R^8$ が水素原子である一般式 (II) の化合物が好ましい例として挙げられる。また、 $R^8$ がヒドロキシメチル基またはニトロ基である一般式 (II) の化合物が好ましい例として挙げられる。また、 $R^8$ が $NHR^9$ または $SO_2NR^{10}R^{10'}$ である一般式 (II) の化合物が好ましい例として挙げられる。上記 $NHR^9$ における $R^9$ は水素原子、メチル基、 $SO_2R^{11}$ 、ホルミル基または $CONHR^{12'}$ であるが、特に $NHR^9$ としては、 $NH_2$ 、 $NHMe$ 、 $NHSO_2R^{11}$ 、 $NHCHO$ または $NHCONHR^{12'}$ を好ましい例として挙げることができ、この内 $NHSO_2R^{11}$ がさらに好ましい例として挙げられる。 $NHSO_2R^{11}$ における $R^{11}$ は、低級アルキル基、ベンジル基または $NR^{10}R^{10'}$ である。また、 $R^{10}$ および $R^{10'}$ は同一かもしくは互いに異なっていてもよい水素原子、低級

アルキル基またはベンジル基であるが、 $R^{10}$ および $R^{10'}$ のいずれか一方が水素原子である場合も好ましい。具体的には $NR^{10}R^{10'}$ としてはアミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ベンジルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、メチルエチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基またはメチルベンジルアミノ基などが挙げられ、その内、メチルアミノ基またはジメチルアミノ基がより好ましい例として挙げられる。従って、 $NHSO_2R^{11}$ の好ましい具体例を挙げると、 $NHSO_2Me$ 、 $NHSO_2Et$ 、 $NHSO_2CH_2Ph$ 、 $NHSO_2NH_2$ 、 $NHSO_2NHMe$ 、 $NHSO_2NHEt$ 、 $NHSO_2NMe_2$ 、 $NHSO_2NET_2$ 、 $NHSO_2NMeEt$ または $NHSO_2NMeCH_2Ph$ が挙げられる。また、 $NHCONHR^{12'}$ における $R^{12'}$ は、水素原子あるいは低級アルキル基を示す。 $NHCONHR^{12'}$ としては、具体的には $NHCONH_2$ 、 $NHCONHMe$ 、 $NHCONHET$ または $NHCONHPr$ などが例示される。 $R^8$ における $SO_2NR^{10}R^{10'}$ については、 $R^{10}$ および $R^{10'}$ は前述の説明と同じであって、 $R^{10}$ および $R^{10'}$ は同一かもしくは互いに異なっていてもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基であり、また $R^{10}$ および $R^{10'}$ のいずれか一方が水素原子である場合も好ましい。従って、 $SO_2NR^{10}R^{10'}$ としては、具体的には $SO_2NH_2$ 、 $SO_2NHMe$ 、 $SO_2NHEt$ 、 $SO_2NMe_2$ 、 $SO_2NET_2$ 、 $SO_2NHCH_2Ph$ または $SO_2NMeCH_2Ph$ が例示される。 $R^{12}$ は水素原子または低級アルキル基を示す。好ましい例としては、水素原子、メチル基、エチル基が挙げられる。さらに、好ましい例として水素原子が挙げられる。

$n$ は1または2であるが、 $n$ が1のときが好ましい例として挙げられる。

$W$ は、二級窒素原子、酸素原子または硫黄原子であるが、 $W$ が二級窒素原子であり、 $n$ が1である（即ち、3環性基がテトラヒドロカルバゾール基の骨格である）化合物が好ましい例として挙げられる。また、 $R^{13}$ および $R^{14}$ はそれぞれ前述の通りである。

上記の一般式 (II) において、 $R^{14}$ が水素原子の場合、\*1は不斉炭素原子であり、 $R^{12}$ が低級アルキル基の場合には、さらに\*2も不斉炭素原子となる。その場合には、一般式 (II) の化合物は、4つの異なる異性体、即ち、(R, R)、(R, S)、(S, S) および (S, R) (\*1, \*2の順序で表示) として存在し得る。また、 $R^{12}$ が水素原子の場合には、2つの異なる異性体が存在する。

光学的に純粋な異性体のみならず、任意の2つの異性体の混合物、任意の3つの異性体の混合物、または4つ全ての異性体の混合物も本発明の範囲内に包含される。薬理活性の発現という点からは、エタノールアミノ鎖不斉炭素(\*1)の好ましい配置は、絶対配置Rである。N-[5-[2-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]メタンスルホンアミドの不斉炭素(\*1)については、特にR-ヒドロキシ体が好ましい例として挙げられる。

さらに、上記の一般式(II)において、R<sup>14</sup>が水素原子でない場合は、\*3は不斉炭素原子になり、\*1は不斉炭素原子であり、R<sup>12</sup>が低級アルキル基の場合には、さらに\*2も不斉炭素原子となる。この場合、最大3個の不斉炭素原子になり、一般式(II)の化合物は、8つの異なる異性体が存在する。光学的に純粋な異性体のみならず、任意の異性体の混合物も本発明の範囲内に包含される。薬理活性の発現という点からは、エタノールアミノ鎖不斉炭素(\*1)の好ましい配置は、絶対配置Rである。\*3は、不斉炭素原子であるが、光学活性体でもラセミ体でもよい。

本発明では、各置換基をそれぞれ組み合わせることにより、極めて好ましい各種のグループが認められるが、以下特に言及しない場合には、R<sup>12</sup>、n、W、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、\*1、\*2および\*3は上記と同じことを意味する。

一般式(II)で表される化合物において、R<sup>8</sup>がヒドロキシメチル基、NHR<sup>9</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>またはニトロ基の場合、R<sup>7</sup>の置換位置は4位または5位が好ましい。さらに、R<sup>7</sup>の置換位置は、4位がより好ましい。R<sup>8</sup>が水素原子の場合、R<sup>7</sup>の置換位置は2位がより好ましい。

一般式(III)において、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子あるいはヨウ素原子を挙げることができるが、この内フッ素原子と塩素原子が好ましい例として挙げられる。また、低級アルキル基の「低級」とは、炭素数1～4の炭素を含む直鎖状もしくは分枝状の飽和炭化水素を意味し、メチル、エチル、n-ブロピル、i-ブロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチルが挙げられる。R<sup>6</sup>は水素原子であることが好ましい。また、より

選択性を有することから、R<sup>6</sup>としてメチル基であることも好ましい。R<sup>7</sup>は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ベンジルオキシ基、アミノ基またはヒドロキシメチル基であるが、この内R<sup>7</sup>が水素原子である一般式 (III) の化合物が好ましい例として挙げられる。また、R<sup>7</sup>がアミノ基またはヒドロキシメチル基である一般式 (III) の化合物が好ましい例として挙げられる。また、R<sup>7</sup>がハロゲン原子、水酸基またはベンジルオキシ基である一般式 (III) の化合物も好ましい例として挙げられる。また、R<sup>8</sup>は、水素原子、ヒドロキシメチル基、NHR<sup>9</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>10'</sup> またはニトロ基であるが、この内R<sup>8</sup>が水素原子である一般式 (III) の化合物が好ましい例として挙げられる。また、R<sup>8</sup>がヒドロキシメチル基またはニトロ基である一般式 (III) の化合物が好ましい例として挙げられる。また、R<sup>8</sup>がNHR<sup>9</sup>またはSO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>10'</sup> である一般式 (III) の化合物が好ましい例として挙げられる。上記NHR<sup>9</sup>におけるR<sup>9</sup>は水素原子、メチル基、SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、ホルミル基またはCONHR<sup>12'</sup> であるが、特にNHR<sup>9</sup>としては、NH<sub>2</sub>、NHMe、NHSO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、NHCHO またはNHCONHR<sup>12'</sup> を好ましい例として挙げることができ、この内NHSO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>がさらに好ましい例として挙げられる。NHSO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>におけるR<sup>11</sup>は、低級アルキル基、ベンジル基またはNR<sup>10</sup>R<sup>10'</sup> である。また、R<sup>10</sup>およびR<sup>10'</sup> は同一かもしくは互いに異なつていてもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基であるが、R<sup>10</sup>およびR<sup>10'</sup> のいずれか一方が水素原子である場合も好ましい。具体的にはNR<sup>10</sup>R<sup>10'</sup> としてはアミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ベンジルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、メチルエチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基またはメチルベンジルアミノ基などが挙げられ、その内、メチルアミノ基またはジメチルアミノ基がより好ましい例として挙げられる。従って、NHSO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>の好ましい具体例を挙げると、NHSO<sub>2</sub>Me、NHSO<sub>2</sub>Et、NHSO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph、NHSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、NHSO<sub>2</sub>NHMe、NHSO<sub>2</sub>NHET、NHSO<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、NHSO<sub>2</sub>NET<sub>2</sub>、NHSO<sub>2</sub>NMeETまたはNHSO<sub>2</sub>NMeCH<sub>2</sub>Phが挙げられる。また、NHCONHR<sup>12'</sup> におけるR<sup>12'</sup> は、水素原子あるいは低級アルキル基を示す。NHCONHR<sup>12'</sup> としては、具体的にはNHCONH<sub>2</sub>、NHCONHMe、NHCONHET またはNHCONHPrなどが例示される。R<sup>8</sup>におけるSO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>10'</sup> については、R<sup>10</sup>およびR<sup>10'</sup> は前述の説明と同じであって、R<sup>10</sup>およ

び $R^{10'}$  は同一かもしくは互いに異なっていてもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基であり、また $R^{10}$ および $R^{10'}$  のいずれか一方が水素原子である場合も好ましい。従って、 $SO_2NR^{10}R^{10'}$  としては、具体的には $SO_2NH_2$ 、 $SO_2NHMe$ 、 $SO_2NHEt$ 、 $SO_2NMe_2$ 、 $SO_2NET_2$ 、 $SO_2NHCH_2Ph$ または $SO_2NMeCH_2Ph$ が例示される。

$R^{12}$ は水素原子または低級アルキル基を示す。好ましい例としては、水素原子、メチル基、エチル基が挙げられる。さらに、好ましい例として水素原子が挙げられる。

$W'$  は、二級窒素原子、酸素原子、硫黄原子またはメチレン基であるが、 $W'$  が二級窒素原子である（即ち、3環性基がカルバゾール基の骨格である）化合物が好ましい例として挙げられる。また、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ および $R^{17}$ はそれぞれ前述の通りである。

上記の一般式 (III) においては、\*1 は不斉炭素原子であり、 $R^{12}$ が低級アルキル基の場合には、さらに\*2 も不斉炭素原子となる。その場合には、一般式 (III) の化合物は、4つの異なる異性体、即ち、(R, R)、(R, S)、(S, S) および(S, R) (\*1, \*2 の順序で表示) として存在し得る。また、 $R^{12}$ が水素原子の場合には、2つの異なる異性体が存在する。光学的に純粹な異性体のみならず、任意の2つの異性体の混合物、任意の3つの異性体の混合物、または4つ全ての異性体の混合物も本発明の範囲内に包含される。薬理活性の発現という点からは、エタノールアミノ鎖不斉炭素 (\*1) の好ましい配置は、絶対配置 R である。N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]メタンスルホンアミドの不斉炭素 (\*1) については、特に R-ヒドロキシ体が好ましい例として挙げられる。

一般式 (IV) において、低級アルコキシ基とは、炭素数 1 ~ 4 の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基を意味し、具体例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシが挙げられる。ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味するが、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が好ましい。低級アルキル基

とは、炭素数1～3のものを意味し、具体例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルが挙げられるが、メチルが特に好ましい。

式(IV)において、側鎖aはインドール環の3位に結合していることが好ましい。また、R<sup>19</sup>はインドール環の7位に結合していることが好ましい。また式(IV)で表される化合物において、R<sup>18</sup>が水素原子であるもの、R<sup>19</sup>が低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基のいずれかであるもの、またR<sup>20</sup>が水素原子であるもの、さらにR<sup>21</sup>がメチル基であるもの、またR<sup>22</sup>が塩素原子であるものが、それぞれ好ましい。

更に、好適なものは、式(IV)においてR<sup>18</sup>が水素原子、R<sup>19</sup>がインドール環の7位に結合しているカルボキシメトキシ基、R<sup>20</sup>が水素原子、R<sup>21</sup>がメチル基、R<sup>22</sup>が塩素原子で、かつ側鎖aがインドール環の3位に結合している組み合わせよりなる化合物およびその薬学的に許容される酸付加塩である。

一般式(IV)で表される化合物は2個の不斉炭素を有する。すなわち、ヒドロキシ基が結合している炭素原子とR<sup>21</sup>が結合している炭素原子が不斉炭素である。したがって、式(IV)において4種の立体異性体が存在しうる。これらの立体異性体および混合物もまた本発明の化合物に包含される。

一般式(V)において、低級アルコキシ基とは、炭素数1～4の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基を意味し、具体例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシが挙げられる。ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味するが、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が好ましい。低級アルキル基および低級アルキルとは、炭素数1～6の直鎖または分枝鎖のアルキル基を意味し、具体例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルが挙げられる。ヘテロアリール基とは、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を少なくとも1個含む5員環化～7員環の複素環を意味し、具体例としては、ピロリル、フリル、チエニル、ピラゾリル、ピリジル、ピリダジル、ピリミジル、インドリル、ベンゾイソキサゾリル、キノリルが挙げら

れる。環状アミノとは、窒素原子を少なくとも1個含み、酸素原子を含んでいてもよい5員環～7員環の環状アミンを意味し、具体例としては、ピロリジン、ピペリジン、ヘキサヒドロアゼピン、モルホリンが挙げられる。

式(V)で表される化合物において、Xは酸素原子であることが好ましく、Yが酸素原子または硫黄原子であることが好ましく、またR<sup>23</sup>が低級アルコキシカルボニル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノカルボニル基、環状アミノカルボニル基、カルボキシル基、スルファモイル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノスルホニル基、環状アミノスルホニル基、スルホン酸基または置換もしくは非置換フェニル基（該置換基はハロゲン原子、トリフルオロメチル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基およびモノもしくはジ低級アルキルアミノ基から選ばれる1種または2種である）であることが好ましい。R<sup>24</sup>およびR<sup>25</sup>は、同一または異なって水素原子、メチル基またはエチル基であることが好ましく、R<sup>26</sup>は水素原子、置換もしくは非置換フェニル基（該置換基はハロゲン原子、トリフルオロメチル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、アルカノイルアミノ基およびモノもしくはジ低級アルキルアミノ基から選ばれる1種または2種である）または置換もしくは非置換の単環性ヘテロアリール（該置換基はハロゲン原子、トリフルオロメチル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基およびモノもしくはジ低級アルキルアミノ基から選ばれる1種または2種である）が好ましい。R<sup>27</sup>、R<sup>28</sup>ともに水素原子であることが好ましい。R<sup>28</sup>が水素原子であり、かつR<sup>27</sup>は水酸基、ベンジルオキシ基であることも好ましい。mは1または2であることが好ましい。また、nは1、2または3であることが好ましい。

更に、好適なものは、式(V)においてXが酸素原子で、Yが酸素原子または硫黄原子であり、R<sup>23</sup>がメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、カルボキシル基、ジエチルアミノカルボニル基、1-ピロジニルカルボニル基、スルフ

アモイル基、ジメチルアミノスルホニル基または置換もしくは非置換フェニル基（該置換基はカルボキシル基、メトキシカルボニル基およびエトキシカルボニル基から選ばれる1種または2種である）であり、R<sup>24</sup>およびR<sup>25</sup>が同一または異なった水素原子、メチル基であり、R<sup>26</sup>が水素原子、置換もしくは非置換フェニル基（該置換基はハロゲン原子、トリフルオロメチル基、メチル基、メトキシ基およびヒドロキシ基から選ばれる1種または2種である）または置換もしくは非置換ピリジル基（該置換基はハロゲン原子、トリフルオロメチル基、メチル基およびメトキシ基から選ばれる1種または2種である）であり、R<sup>27</sup>が水素原子、ハロゲン原子、メチル基、メトキシ基、置換もしくは非置換ベンジルオキシ基（該置換基はハロゲン原子、トリフルオロメチル基、メチル基、メトキシ基およびヒドロキシ基から選ばれる1種または2種である）、ヒドロキシ基、メチルチオ基、アミノ基、ジメチルアミノ基またはメチルスルホニルアミノ基であり、R<sup>28</sup>が水素原子、ハロゲン原子、メチル基またはメトキシ基であり、mが1または2であり、nが1または2である化合物またはその生理的に許容される塩である。

特に好適なものは、式(V)においてXが酸素原子で、Yが酸素原子または硫黄原子であり、R<sup>23</sup>がカルボキシル基であり、R<sup>24</sup>およびR<sup>25</sup>が同一または互いに異なって、水素原子、メチル基であり、R<sup>26</sup>が水素原子またはフェニル基、R<sup>27</sup>が水素原子、水酸基、ベンジルオキシ基、R<sup>28</sup>が水素原子であり、mが1であり、nが1または2である組み合わせの化合物またはその生理的に許容される塩である。

一般式(V)で表される化合物は1個または2個の不斉炭素を有する。すなわち、ヒドロキシ基が結合している炭素原子が不斉炭素であり、さらにR<sup>24</sup>とR<sup>25</sup>が互いに異なる基のときは、これらの基が結合している炭素原子もまた不斉炭素原子である。したがって、式(V)においてR<sup>24</sup>とR<sup>25</sup>が同じ原子または基のときは2種の立体異性体が、また、R<sup>24</sup>とR<sup>25</sup>が互いに異なる基のときは、4種の立体異性体が存在しうる。これらの立体異性体および混合物もまた本発明の化合物に包含される。

各組の鏡像異性体は、ジアステレオマー塩の形成、光学活性カラムを使用する

クロマトグラフィーあるいはその他の手段により、純粋異性体に分離できる。出発原料の一方が光学的に活性である場合には、このようにして得られたジアステレオマーの混合物は、上記の手法により純粋異性体に分離される。光学活性の異性体に分離精製することにより、より高活性の異性体のみを使用する為に効果の向上あるいは副作用の解離などが可能であり、医薬として好ましい。

好適な化合物の具体例としては、一般式 (I) の化合物としては、

(R) - N - [3 - [2 - [2 - (7-ヒドロキシ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド； (S) - N - [3 - [2 - [2 - (7-ヒドロキシ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド； N - [3 - [2 - [2 - (7-ヒドロキシ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド； (R) - N - [3 - [2 - [2 - (7-クロロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド； (S) - N - [3 - [2 - [2 - (7-クロロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド； N - [3 - [2 - [2 - (7-クロロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド； (R) - N - [3 - [2 - [2 - (7-ブロモ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド； (S) - N - [3 - [2 - [2 - (7-ブロモ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド； N - [3 - [2 - [2 - (7-ブロモ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド； (R) - N - [3 - [2 - [2 - (7-メトキシ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド； (S) - N - [3 - [2 - [2 - (7-メトキシ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド；

ル-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]メタンスルホンアミド; N-[3-[2-[2-(7-メトキシ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]メタンスルホンアミド; (R)-N-[3-[2-[2-(7-トリフルオロメチル-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]メタンスルホンアミド; (S)-N-[3-[2-[2-(7-トリフルオロメチル-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]メタンスルホンアミド; N-[3-[2-[2-(7-トリフルオロメチル-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]メタンスルホンアミド; (R)-N-[3-[2-[2-(7-メチル-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]メタンスルホンアミド; (S)-N-[3-[2-[2-(7-メチル-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]メタンスルホンアミド; N-[3-[2-[2-(7-メチル-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]メタンスルホンアミド; (R)-N-[3-[2-[2-(7-シアノ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]メタンスルホンアミド; (S)-N-[3-[2-[2-(7-シアノ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]メタンスルホンアミド; N-[3-[2-[2-(7-シアノ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]メタンスルホンアミド; (R)-N-[5-[2-[2-(7-ヒドロキシ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-クロロフェニル]メタンスルホンアミド; (S)-N-[5-[2-[2-(7-ヒドロキシ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-クロロフェニル]メタンスルホンアミド; N-[5-[2-[2-(7-ヒドロキシ-9H-カルバゾー

ル-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-クロロフェニル]メタンスルホンアミド; (R)-N-[5-[2-[2-(7-クロロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-クロロフェニル]メタンスルホンアミド; (S)-N-[5-[2-[2-(7-クロロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-クロロフェニル]メタンスルホンアミド; N-[5-[2-[2-(7-クロロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-クロロフェニル]メタンスルホンアミド; (R)-N-[5-[2-[2-(7-プロモ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-クロロフェニル]メタンスルホンアミド; (S)-N-[5-[2-[2-(7-プロモ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-クロロフェニル]メタンスルホンアミド; N-[5-[2-[2-(7-プロモ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-クロロフェニル]メタンスルホンアミド; (R)-N-[5-[2-[2-(7-メトキシ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-クロロフェニル]メタンスルホンアミド; (S)-N-[5-[2-[2-(7-メトキシ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-クロロフェニル]メタンスルホンアミド; N-[5-[2-[2-(7-メトキシ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-クロロフェニル]メタンスルホンアミド; (R)-N-[5-[2-[2-(7-トリフルオロメチル-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-クロロフェニル]メタンスルホンアミド; (S)-N-[5-[2-[2-(7-トリフルオロメチル-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-クロロフェニル]メタンスルホンアミド; N-[5-[2-[2-(7-トリフルオロメチル-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミ

ノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-クロロフェニル] メタンスルホンアミド；  
(R) - N - [5 - [2 - [2 - (7-メチル-9H-カルバゾール-2-イル  
オキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-クロロフェニル] メタ  
ンスルホンアミド； (S) - N - [5 - [2 - [2 - (7-メチル-9H-カル  
バゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-  
クロロフェニル] メタンスルホンアミド； N - [5 - [2 - [2 - (7-メチ  
ル-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエ  
チル] - 2-クロロフェニル] メタンスルホンアミド； (R) - N - [5 -  
[2 - [2 - (7-シアノ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミ  
ノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-クロロフェニル] メタンスルホンアミド；  
(S) - N - [5 - [2 - [2 - (7-シアノ-9H-カルバゾール-2-イル  
オキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-クロロフェニル] メタ  
ンスルホンアミド； N - [5 - [2 - [2 - (7-シアノ-9H-カルバゾ  
ール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-クロロフ  
エニル] メタンスルホンアミド； (R) - N - [5 - [2 - [2 - (7-ヒド  
ロキシ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキ  
シエチル] - 2-プロモフェニル] メタンスルホンアミド； (S) - N - [5  
- [2 - [2 - (7-ヒドロキシ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチ  
ルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-プロモフェニル] メタンスルホンア  
ミド； N - [5 - [2 - [2 - (7-ヒドロキシ-9H-カルバゾール-2-イル  
オキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-プロモフェニル]  
メタンスルホンアミド； (R) - N - [5 - [2 - [2 - (7-クロロ-9H  
-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] -  
2-プロモフェニル] メタンスルホンアミド； (S) - N - [5 - [2 - [2  
- (7-クロロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-  
ヒドロキシエチル] - 2-プロモフェニル] メタンスルホンアミド； N - [5  
- [2 - [2 - (7-クロロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルア  
ミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-プロモフェニル] メタンスルホンアミ

ド； (R) -N- [5- [2- [2- (7-ブロモ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ブロモフェニル] メタンスルホンアミド； (S) -N- [5- [2- [2- (7-ブロモ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ブロモフェニル] メタンスルホンアミド； N- [5- [2- [2- (7-ブロモ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ブロモフェニル] メタンスルホンアミド； (R) -N- [5- [2- [2- (7-メトキシ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ブロモフェニル] メタンスルホンアミド； (S) -N- [5- [2- [2- (7-メトキシ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ブロモフェニル] メタンスルホンアミド； N- [5- [2- [2- (7-メトキシ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ブロモフェニル] メタンスルホンアミド； (R) -N- [5- [2- [2- (7-トリフルオロメチル-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ブロモフェニル] メタンスルホンアミド； (S) -N- [5- [2- [2- (7-トリフルオロメチル-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ブロモフェニル] メタンスルホンアミド； N- [5- [2- [2- (7-トリフルオロメチル-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ブロモフェニル] メタンスルホンアミド； (R) -N- [5- [2- [2- (7-メチル-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ブロモフェニル] メタンスルホンアミド； (S) -N- [5- [2- [2- (7-メチル-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ブロモフェニル] メタンスルホンアミド； N- [5- [2- [2- (7-メチル-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ブロモフェニル] メタンスルホンアミド； (R) -N- [5- [2-



– 9 H–カルバゾール–2–イルオキシ) エチルアミノ] – 1–ヒドロキシエチル] – 2–ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド; (S) – N – [5 – [2 – [2 – (7–メトキシ–9 H–カルバゾール–2–イルオキシ) エチルアミノ] – 1–ヒドロキシエチル] – 2–ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド; N – [5 – [2 – [2 – (7–メトキシ–9 H–カルバゾール–2–イルオキシ) エチルアミノ] – 1–ヒドロキシエチル] – 2–ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド; (R) – N – [5 – [2 – [2 – (7–トリフルオロメチル–9 H–カルバゾール–2–イルオキシ) エチルアミノ] – 1–ヒドロキシエチル] – 2–ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド; (S) – N – [5 – [2 – [2 – (7–トリフルオロメチル–9 H–カルバゾール–2–イルオキシ) エチルアミノ] – 1–ヒドロキシエチル] – 2–ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド; N – [5 – [2 – [2 – (7–トリフルオロメチル–9 H–カルバゾール–2–イルオキシ) エチルアミノ] – 1–ヒドロキシエチル] – 2–ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド; (R) – N – [5 – [2 – [2 – (7–メチル–9 H–カルバゾール–2–イルオキシ) エチルアミノ] – 1–ヒドロキシエチル] – 2–ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド; (S) – N – [5 – [2 – [2 – (7–メチル–9 H–カルバゾール–2–イルオキシ) エチルアミノ] – 1–ヒドロキシエチル] – 2–ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド; N – [5 – [2 – [2 – (7–メチル–9 H–カルバゾール–2–イルオキシ) エチルアミノ] – 1–ヒドロキシエチル] – 2–ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド; (R) – N – [5 – [2 – [2 – (7–シアノ–9 H–カルバゾール–2–イルオキシ) エチルアミノ] – 1–ヒドロキシエチル] – 2–ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド; (S) – N – [5 – [2 – [2 – (7–シアノ–9 H–カルバゾール–2–イルオキシ) エチルアミノ] – 1–ヒドロキシエチル] – 2–ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド; N – [5 – [2 – [2 – (7–シアノ–9 H–カルバゾール–2–イルオキシ) エチルアミノ] – 1–ヒドロキシエチル] – 2–ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド; (R) – N – [5 – [2 – [2 –

(7-アミノ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド; (R) - N - [5 - [2 - [2 - (7-アミノ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - クロロフェニル] メタンスルホンアミド; (R) - N - [5 - [2 - [2 - (7-アセチルアミノ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド; (R) - N - [5 - [2 - [2 - (7-アセチルアミノ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - クロロフェニル] メタンスルホンアミドが挙げられる。

一般式 (II) の化合物としては具体的には、

(R) - N - [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド; (S) - N - [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド; N - [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド; N - [5 - [2 - [2 - (3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド; N - [5 - [2 - [2 - (3-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド; N - [5 - [2 - [2 - (6-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド; N - [5 - [2 - [2 - (6-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシフェニル]

メタンスルホンアミド； (R) -N-[3-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]メタンスルホンアミド； (S) -N-[3-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]メタンスルホンアミド； N-[3-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]メタンスルホンアミド； N-メチル-3-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]ベンゼンスルホンアミド； N-メチル-[5-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシ]ベンゼンスルホンアミド； N-メチル-[5-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-クロロ]ベンゼンスルホンアミド； (R) -N-メチル-[5-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシ]ベンゼンスルホンアミド； (R) -N-[5-[2-[2-(6, 7, 8, 9-テトラヒドロジベンゾフラン-3-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]メタンスルホンアミド； (S) -N-[5-[2-[2-(6, 7, 8, 9-テトラヒドロジベンゾフラン-3-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]メタンスルホンアミド； N-[5-[2-[2-(6, 7, 8, 9-テトラヒドロジベンゾフラン-3-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]メタンスルホンアミド； N-[5-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-(ベンジルオキシ)フェニル]メタンスルホンアミド； N-[5-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カ

ルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-クロロフェニル]メタンスルホンアミド; N-[5-[2-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-フロロフェニル]メタンスルホンアミド; N-[3-[2-[2-(6,7,8,9-テトラヒドロジベンゾフラン-3-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]メタンスルホンアミド; N-[5-[2-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]ホルムアミド; N-[3-[2-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]ホルムアミド; N-[3-[2-[1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)プロパン-2R-イル]アミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]メタンスルホンアミド; 2-[N-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-(4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)エタノール; 2-[N-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-(3-アミノ-4-ヒドロキシフェニル)エタノール; N-[5-[2-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]ウレア; N'-[5-[2-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]ベンジルオキシ)フェニル]-N、N-ジメチルスルファミド; N'-[5-[2-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]-N、N-ジメチルスルファミド; 2-[N-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-[3-(メチルアミノ)-4-(ベンジルオキシ)フェニル]エタノール; 2-[N-[2-(5,6,

7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-[3-(メチルアミノ)-4-ヒドロキシフェニル]エタノール; N-[5-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]-2-プロパンスルホンアミド; 2-[N-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-(3-ニトロフェニル)エタノール; N'-[3-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]-N、N-ジメチルスルファミド; 2-[N-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-(3-アミノフェニル)エタノール; 2-[N-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-[3-(ヒドロキシメチル)-4-ヒドロキシフェニル]エタノール; N-[5-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-3-ヒドロキシフェニル]メタンスルホンアミド; N-[3-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]メタンスルホンアミド; N-[3-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-4-ヒドロキシフェニル]メタンスルホンアミド; (R)-N'-[5-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]-N、N-ジメチルスルファミド; (S)-N'-[5-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]-N、N-ジメチルスルファミド; N-[3-[2-[2-(6-アセチルアミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]

– 1 – ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド； N – [5 – [2 – [2 – (6 – アセチルアミノ – 5, 6, 7, 8 – テトラヒドロ – 9H – カルバゾール – 2 – イルオキシ) エチルアミノ] – 1 – ヒドロキシエチル] – 2 – ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド； (R) – N – [5 – [2 – [2 – (5, 6, 7, 8 – テトラヒドロ – 9H – カルバゾール – 2 – イルオキシ) エチルアミノ] – 1 – ヒドロキシエチル] – 2 – フロロフェニル] メタンスルホンアミド； (S) – N – [5 – [2 – [2 – (5, 6, 7, 8 – テトラヒドロ – 9H – カルバゾール – 2 – イルオキシ) エチルアミノ] – 1 – ヒドロキシエチル] – 2 – フロロフェニル] メタンスルホンアミド； (R) – N – [5 – [2 – [2 – (5, 6, 7, 8 – テトラヒドロ – 9H – カルバゾール – 2 – イルオキシ) エチルアミノ] – 1 – ヒドロキシエチル] – 2 – クロロフェニル] メタンスルホンアミド； (S) – N – [5 – [2 – [2 – (5, 6, 7, 8 – テトラヒドロ – 9H – カルバゾール – 2 – イルオキシ) エチルアミノ] – 1 – ヒドロキシエチル] – 2 – クロロフェニル] メタンスルホンアミド； N, N – ジメチル – [5 – [2 – [2 – (5, 6, 7, 8 – テトラヒドロ – 9H – カルバゾール – 2 – イルオキシ) エチルアミノ] – 1 – ヒドロキシエチル] – 2 – ヒドロキシ] ベンゼンスルホンアミド； N – [5 – [2 – [2 – (5, 6, 7, 8 – テトラヒドロ – 9H – カルバゾール – 2 – イルオキシ) エチルアミノ] – 1 – ヒドロキシエチル] – 2 – ヨードフェニル] メタンスルホンアミド； N' – [5 – [2 – [2 – (5, 6, 7, 8 – テトラヒドロ – 9H – カルバゾール – 2 – イルオキシ) エチルアミノ] – 1 – ヒドロキシエチル] – 2 – フロロフェニル] – N, N – ジメチルスルファミド； N' – [5 – [2 – [2 – (5, 6, 7, 8 – テトラヒドロ – 9H – カルバゾール – 2 – イルオキシ) エチルアミノ] – 1 – ヒドロキシエチル] – 2 – クロロフェニル] – N, N – ジメチルスルファミド； (R) – N – メチル – [5 – [2 – [2 – (5, 6, 7, 8 – テトラヒドロ – 9H – カルバゾール – 2 – イルオキシ) エチルアミノ] – 1 – ヒドロキシエチル] – 2 – ヒドロキシ] ベンゼンスルホンアミド； (R) – N – [5 – [2 – [2 – (5, 6, 7, 8 – テトラヒドロ – 9H – カルバゾール – 2 – イルオキシ) エチルアミノ] – 1 – ヒドロキシエチル]

チルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - (ヒドロキシメチル) フェニル] メタンスルホンアミド; (R) - N - [3 - [2 - [2 - (6, 7, 8, 9 - テトラヒドロジベンゾフラン - 3 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド; N' - [5 - [2 - [2 - (6, 7, 8, 9 - テトラヒドロジベンゾフラン - 3 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシフェニル] - N, N - ジメチルスルファミド; (R) - N' - [5 - [2 - [2 - (6, 7, 8, 9 - テトラヒドロジベンゾフラン - 3 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシフェニル] - N, N - ジメチルスルファミド; (S) - N' - [5 - [2 - [2 - (6, 7, 8, 9 - テトラヒドロジベンゾフラン - 3 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシフェニル] - N, N - ジメチルスルファミド; N - [5 - [2 - [2 - (6, 7, 8, 9 - テトラヒドロジベンゾフラン - 3 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - フロロフェニル] メタンスルホンアミド; N - [5 - [2 - [2 - (6, 7, 8, 9 - テトラヒドロジベンゾフラン - 3 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - クロロフェニル] メタンスルホンアミド; N - [5 - [2 - [2 - (6, 7, 8, 9 - テトラヒドロジベンゾチオフェン - 3 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド; N' - [5 - [2 - [2 - (6, 7, 8, 9 - テトラヒドロジベンゾチオフェン - 3 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシフェニル] - N, N - ジメチルスルファミド; N - [3 - [2 - [2 - (6, 7, 8, 9 - テトラヒドロジベンゾチオフェン - 3 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド; (R) - N - [5 - [2 - [2 - (6, 7, 8, 9 - テトラヒドロジベンゾチオフェン - 3 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド; N - [5 - [2 - [2 - (6, 7, 8, 9 - テトラヒドロジベンゾチオフェン - 3 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - フロロフェニ

ル] メタンスルホンアミド； N-[5-[2-[2-(6, 7, 8, 9-テトラヒドロジベンゾチオフェン-3-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-クロロフェニル] メタンスルホンアミド； N'-[5-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-アミノフェニル]-N-ベンジル-N-メチルスルファミド； N-[5-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-アミノフェニル] メタンスルホンアミド； N-[5-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシメチル] フェニル] メタンスルホンアミド； N-[5-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ブロモフェニル] メタンスルホンアミド； (R)-N-[5-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ブロモフェニル] メタンスルホンアミド； N'-[5-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]-N-ベンジル-N-メチルスルファミド； N'-[5-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]-N-ジエチルスルファミド； (R)-N-[5-[2-[2-(5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-シクロヘプタ[b]インドール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド； (S)-N-[5-[2-[2-(5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-シクロヘプタ[b]インドール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド； N-[5-[2-[2-(5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-シクロヘプタ[b]インドール-2-イルオ

キシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド; (R) - N - [3 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - シクロヘプタ [b] インドール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド; N - [3 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - シクロヘプタ [b] インドール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド; (R) - N - メチル - [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - シクロヘプタ [b] インドール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシ] ベンゼンスルホンアミド; (R) - N - メチル - [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - シクロヘプタ [b] インドール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - クロロ] ベンゼンスルホンアミド; N' - [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - シクロヘプタ [b] インドール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシフェニル] - N, N - ジメチルスルファミド; (R) - N' - [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - シクロヘプタ [b] インドール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシフェニル] - N, N - ジメチルスルファミド; (R) - N - [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - シクロヘプタ [b] インドール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - プロモフェニル] メタンスルホンアミド; (R) - N - [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - シクロヘプタ [b] インドール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - クロロフェニル] メタンスルホンアミド; (R) - N - [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - シクロヘプタ [b] インドール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - フロロフェニル] メタンスルホンアミドが挙げられる。

また、式 (II) において、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>が水素原子の具体的な化合物としては、

2-[N-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノール； 2-[N-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-(2-フロロフェニル)エタノール； 2-[N-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-(2-ヒドロキシフェニル)エタノール； (R, R)-[2-[N-[1-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)プロパン-2-イル]アミノ]-1-フェニル]エタノール； [2-[N-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-フェニル]エタノール； (R)-[2-[N-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-フェニル]エタノール； (S)-[2-[N-[2-(3-アセチルアミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-フェニル]エタノール； [2-[N-[2-(3-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-フェニル]エタノール； [2-[N-[2-(3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-フェニル]エタノール； [2-[N-[2-(6-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-フェニル]エタノール； [2-[N-[2-(6-アセチルアミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-フェニル]エタノール； [2-[N-[1-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)プロパン-2-イル]アミノ]-1-フェニル]エタノール； [2-[N-[2-(6, 7, 8, 9-テトラヒドロジベンゾフラン-3-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-フェニル]エタノールが

挙げられる。

更に、R<sup>6</sup>がメチル基の化合物として、

N-[5-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-メトキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]メタンスルホンアミド； N-[5-[2-[2-(6, 7, 8, 9-テトラヒドロジベンゾチオフェン-3-イルオキシ)エチルアミノ]-1-メトキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]メタンスルホンアミド； N-[5-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-メトキシエチル]-2-アミノフェニル]メタンスルホンアミド が挙げられる。

一般式 (III) の化合物としては具体的には、

(R)-N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]メタンスルホンアミド； (S)-N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]メタンスルホンアミド； N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]メタンスルホンアミド； N-[5-[2-[2-(3-ヒドロキシ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]メタンスルホンアミド； N-[5-[2-[2-(3-アミノ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]メタンスルホンアミド； N-[5-[2-[2-(6-アミノ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]メタンスルホンアミド； N-[5-[2-[2-(6-ヒドロキシ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]メタンスルホンアミド； (R)-N-[3-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フ

エニル] メタンスルホンアミド； (S)-N-[3-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル] メタンスルホンアミド； N-[3-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル] メタンスルホンアミド； N-メチル-3-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]ベンゼンスルホンアミド； N-メチル-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシ]ベンゼンスルホンアミド； (R)-N-[5-[2-[2-(ジベンゾフラン-3-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド； (S)-N-[5-[2-[2-(ジベンゾフラン-3-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド； N-[5-[2-[2-(ジベンゾフラン-3-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド； N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-クロロフェニル] メタンスルホンアミド； N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-フロロフェニル] メタンスルホンアミド； N-[3-[2-[2-(ジベンゾフラン-3-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル] メタンスルホンアミド； N-[5-[2-[2-(7-アセチルアミノフルオレン-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド； N-[5-[2-[2-(7-アミノフルオレン-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド； N-[3-[2-[2-(7-アセチルアミノフルオレン-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]

ル] フェニル] メタンスルホンアミド； N-[3-[2-[2-(7-アミノフルオレン-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド； N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル] ホルムアミド； N-[3-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル] フェニル] ホルムアミド； N-[3-[2-[1-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)プロパン-2R-イル]アミノ]-1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド； 2-[N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-(4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)エタノール； 2-[N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-(3-アミノ-4-ヒドロキシフェニル)エタノール； N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-(ベンジルオキシ)フェニル] ウレア； N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル] ウレア； N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-(ベンジルオキシ)フェニル] ホルムアミド； N'-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-(ベンジルオキシ)フェニル] -N、N-ジメチルスルファミド； N'-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル] -N、N-ジメチルスルファミド； 2-[N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-[3-(メチルアミノ)-4-(ベンジルオキシ)フェニル]エタノール； 2-[N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-[3-(メチルアミノ)-4-ヒドロキシフェニル]エタノール； N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル] -2-ブ

ロパンスルホンアミド； 2-[N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-(3-ニトロフェニル)エタノール； N'-[3-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]-N、N-ジメチルスルファミド； 2-[N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-(3-アミノフェニル)エタノール； 2-[N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-[3-(ヒドロキシメチル)-4-ヒドロキシフェニル]エタノール； N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-3-ヒドロキシフェニル]メタンスルホンアミド； N-[3-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]メタンスルホンアミド； N-[3-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-4-ヒドロキシフェニル]メタンスルホンアミド； (R)-N'-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]-N、N-ジメチルスルファミド； (S)-N'-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]-N、N-ジメチルスルファミド； N-[3-[2-[2-(6-アセチルアミノ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]メタンスルホンアミド； N-[5-[2-[2-(6-アセチルアミノ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]メタンスルホンアミド； (R)-N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-フロロフェニル]メタンスルホンアミド； (S)-N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-フロロフェニル]メタンスルホンアミド； (R)-N-[5-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]



ロキシエチル] - 2 - クロロフェニル] メタンスルホンアミド; N - [5 - [2 - [2 - (ジベンゾチオフェン-3-イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド; N' - [5 - [2 - [2 - (ジベンゾチオフェン-3-イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシフェニル] - N, N-ジメチルスルファミド; N - [3 - [2 - [2 - (ジベンゾチオフェン-3-イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド; (R) - N - [5 - [2 - [2 - (ジベンゾチオフェン-3-イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド; N - [5 - [2 - [2 - (ジベンゾチオフェン-3-イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - フロロフェニル] メタンスルホンアミド; N - [5 - [2 - [2 - (ジベンゾチオフェン-3-イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - クロロフェニル] メタンスルホンアミド; N - [5 - [2 - [2 - (7-アミノフルオレン-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド; N' - [5 - [2 - [2 - (7-アセチルアミノフルオレン-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシフェニル] - N, N-ジメチルスルファミド; N' - [5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - アミノフェニル] メタンスルホンアミド; N - [5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシメチルフェニル] メタンスルホンアミド; N - [5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ブロモフェニル] メタンスルホンアミド; N' - [5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシフェニル] - N-ベン

ジル- $N$ -メチルスルファミド；  $N'$  - [5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-ヒドロキシフェニル] - N,  $N$ -ジエチルスルファミド；  $N$  - [5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ] - 1-メトキシエチル] - 2-アミノフェニル] メタンスルホンアミド；  $N$  - [5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ] - 1-メトキシエチル] - 2-ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド；  $N$  - [5 - [2 - [2 - (ジベンゾチオフェン-3-イルオキシ)エチルアミノ] - 1-メトキシエチル] - 2-ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミドが挙げられる。

また、式 (III) において、 $R^7$ および $R^8$ が水素原子の具体的な化合物として、  
 $2 - [N - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ] - 1 - (4-ヒドロキシフェニル)エタノール$ ；  $2 - [N - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ] - 1 - (2-フロロフェニル)エタノール$ ；  $2 - [N - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ] - 1 - (2-ヒドロキシフェニル)エタノール$ ；  $(R, R) - [2 - [N - [1 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ)プロパン-2-イル]アミノ] - 1-フェニル]エタノール$ ；  $[2 - [N - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ] - 1-フェニル]エタノール$ ；  $(R) - [2 - [N - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ] - 1-フェニル]エタノール$ ；  $(S) - [2 - [N - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ] - 1-フェニル]エタノール$ ；  $[2 - [N - [2 - (3-アセチルアミノ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ] - 1-フェニル]エタノール$ ；  $[2 - [N - [2 - (3-ヒドロキシ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ] - 1-フェニル]エタノール$ ；  $[2 - [N - [2 - (6-アミノ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ] - 1-フェニル]エタノール$ ；  $[2 - [N - [2 - (6-アセチ$

ルアミノ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-フェニル]エタノール; [2-[N-[1-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)プロパン-2-イル]アミノ]-1-フェニル]エタノール; [2-[N-[2-(ジベンゾフラン-3-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-フェニル]エタノールが挙げられる。

更に、R<sup>6</sup>がメチル基の化合物として、

N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-メトキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]メタンスルホンアミド; N-[5-[2-[2-(ジベンゾチオフェン-3-イルオキシ)エチルアミノ]-1-メトキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]メタンスルホンアミド; N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-メトキシエチル]-2-アミノフェニル]メタンスルホンアミド; N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-メトキシエチル]-2-クロロフェニル]メタンスルホンアミドが挙げられる。

一般式(IV)の化合物としては具体的には、

2-[3-(7-メトキシインドール-3-イル)-2-プロピルアミノ]-1-(3-クロロフェニル)エタノール; 2-[3-(7-エトキシインドール-3-イル)-2-プロピルアミノ]-1-(3-クロロフェニル)エタノール; 2-[3-(7-メトキシカルボニルメトキシインドール-3-イル)-2-プロピルアミノ]-1-(3-クロロフェニル)エタノール; 2-[3-(7-カルボキシメトキシインドール-3-イル)-2-プロピルアミノ]-1-(3-クロロフェニル)エタノールの化合物、およびこれらの光学異性体、およびこれらの塩が挙げられる。

一般式(V)の化合物としては具体的には、

3-[2-[3-(2-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシ)フェノキシ-2-ヒドロキシプロピルアミノ]プロピル]インドール-7-オキシ酢酸; 3-[2-[3-(2-ベンジルオキシ)フェノキシ-2-ヒドロキシプロピルアミ

ノ] プロピル] インドール-7-オキシ酢酸； 3-[2-[3-(2,3-ジベンジルオキシ) フエノキシ-2-ヒドロキシプロピルアミノ] プロピル] インドール-7-オキシ酢酸； 3-[2-[3-(2-メチルチオ) フエノキシ-2-ヒドロキシプロピルアミノ] プロピル] インドール-7-オキシ酢酸が挙げられる。

これらの化合物および塩は、医薬として有用であって、必要により薬学的に許容される担体を添加して、医薬組成物となすことが好ましい。薬学的に許容される担体としては、賦形剤、カルボキシメチルセルロースなどの結合剤、崩壊剤、滑沢剤、添加剤などが例示される。これらの化合物をヒトに投与する際は、錠剤、粉末、顆粒、カプセル、糖衣錠、液剤、シロップ剤等の形で経口投与することができる。その他に注射剤等の非経口投与も可能である。その投与量は、患者の年齢、体重、症状の度合いによっても変わるが、一般には成人1日あたり、0.01～2000mgを1回または数回に分けて投与される。投与期間は、数週間及至数ヶ月の連日投与が一般的であるが、患者の症状により、1日投与量、投与期間ともに増減することができる。本発明における併用投与は、別々の製剤を投与する場合もあるが、同一製剤として投与することも可能である。

脂肪肝とは、一般的に、肝臓での脂肪酸の亢進や中性脂肪の沈着を特徴とする疾患と認識され、通常、肝湿重量の約5%以上の肝細胞が脂肪滴を有しているときに、脂肪肝と診断されるのが通例である（日本臨床 領域別症候群8 肝臓編 p 1-31）。

脂肪肝の病態は、GOT, GPT增加を伴う肝機能障害が主である。また、脂肪肝の予後は、一般的には良好であるが、ときには、肝臓の炎症や壊死、肝硬変、肝細胞癌などを伴うときもある（Hepatology 11, p 74-80 (1990)）。

脂肪肝を引き起こす原因は明確でなく、過栄養、肥満、アルコール、糖尿病、薬物投与（副腎皮質ステロイド、抗癌剤、あるいはサリチル酸など）、高カロリー輸液、腸管切除、急性妊娠性脂肪肝、あるいはReye症候群などの複合的な成因にて発生する可能性があり、明確な対応関係は判然としていない。

## 実施例

以下の実施例において、本発明を更に詳細に説明する。尚、以下の実施例は本研究を具体的に説明するための一例であり、限定的な意味を有するものではない。本実施例で用いた化合物 a は、(R) - N - [3 - [2 - [2 - (7-ヒドロキシ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミドである。以下、同様に化合物 b は、(R) - N - [5 - [2 - [2 - (ジベンゾチオフェン-3-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド、化合物 c は、(R) - N - [5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド、化合物 d は、(R) - N - [3 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド、化合物 e は、(R) - N' - [5 - [2 - [2 - (ジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-ヒドロキシフェニル] - N, N-ジメチルスルファミド、化合物 f は、(R) - N - [5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-クロロフェニル] メタンスルホンアミド、化合物 g は、(R) - N - [5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-プロモフェニル] メタンスルホンアミド、化合物 h は、2 - [3 - (7-カルボキシメトキシンドール-3-イル) - (2R) - 2-プロピルアミノ] - (1R) - 1 - (3-クロロフェニル) エタノール、化合物 i は、3 - [2 - [3 - (2-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシ) フェノキシ] - (2R) - ヒドロキシプロピルアミノ] プロピル] インドール-7-オキシ酢酸である。

### 化合物 a の合成

製造法に記載の方法に準じて、一般式 (XVI) において、R<sup>3</sup> がベンジルオキシ基で、W が二級窒素原子である化合物と、一般式 (XVII) で示されるジプロモ

エタンを反応させ、さらにベンジルアミンと反応させることにより、一般式 (VII) で示される N-ベンジル-2-(7-ベンジルオキシ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミンが得られる。この化合物と一般式 (VI) において R<sup>1</sup> が水素原子である化合物と反応させ、引き続きニトロ基を還元し、さらにメシル化後、ベンジル保護基を脱保護することにより、化合物 a が得られる。常法により塩酸塩とする。

R<sub>f</sub> = 0.8 (クロロホルム/メタノール = 4/1 (フリーボディ)) ; Mass (m/e) 456 (MH<sup>+</sup>)

また、化合物 b ~ g の製造に際しては、特開平9-249623号明細書、化合物 h の製造に際しては、特開平11-255743号明細書、化合物 i の製造に際しては、WO00/44721号明細書にそれぞれ従った。

上記化合物 a ~ g についての薬理効果を調べる場合には、これらの化合物として塩酸塩を用いる。これらの塩酸塩は常法により調製できる。

#### 〔実施例 1〕 脂肪肝治療効果

過食により脂肪肝を発現させたマウスに、化合物 a ~ i (それぞれの用量は、化合物 a ; 30 mg/kg、化合物 b ; 1 mg/kg、化合物 c ; 1 mg/kg、化合物 d ; 10 mg/kg、化合物 e ; 10 mg/kg、化合物 f ; 3 mg/kg、化合物 g ; 3 mg/kg、化合物 h ; 0.3 mg/kg、化合物 i ; 1 mg/kg である) を1日1回、4週間投与した。最終投与の翌日に肝臓を摘出し、湿重量を測定した。肝臓トリグリセライド含量の定量は、Burantらの方法 (J. Clin. Invest. 100, pp 2900-2908 (1997)) に準じて行った。即ち、肝臓 50 mg に 4 ml のクロロホルム・メタノール混合液 (2:1 V/V) を加え、ポリトロンホモジナイザーで破碎した後、4°C にて 16 時間抽出を行った。この溶液に 2 ml の 0.6% 塩化ナトリウム溶液を加え、よく攪拌した後、2000 g、20 分の遠心分離に付した。下層の有機層を分取し、窒素ガス流下で蒸発乾固した。これを 2 ml のイソプロピルアルコールで溶解した試料液について、キットを用いてトリグリセライド量を測定した。化合物 a、化合物 b、化合物 c、化合物 d、化合物 e、化合物 f、化合物

g、化合物h、化合物iの投与群では、対照群に比べそれぞれ5%、28%、20%、6%、18%、8%、9%、35%、12%の肝重量の減少が認められた。また、これらの薬物投与群では肝臓単位重量当りのトリグリセライド含量は、対照群に比べそれぞれ6%、25%、23%、12%、19%、17%、13%、33%、14%低下していた。

上記の実験はヒト型 $\beta$ 3を導入したマウスでも可能であり、その際にはより好ましいデータが得られるものと考えられる。

したがって、本件治療薬には、優れた脂肪肝治療効果が確認されることが期待される。

本明細書で引用した全ての刊行物、特許および特許出願をそのまま参考として本明細書に取り入れるものとする。

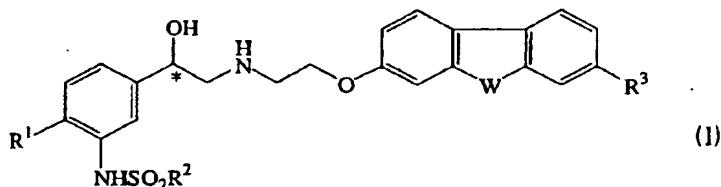
#### 産業上の利用可能性

$\beta$ 3作動作用を有する、上記の一般式(I)、一般式(II)、一般式(III)、一般式(IV)もしくは一般式(V)で表される化合物またはそれらの塩は、肝臓重量を減少させ、また脂肪含量を低下させるので、脂肪肝の治療および予防剤として有用である。

## 請求の範囲

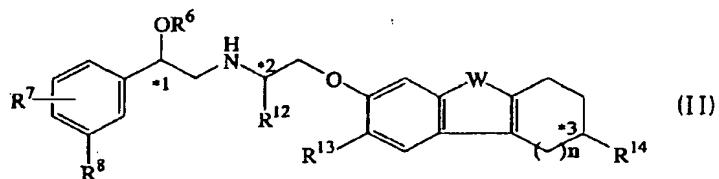
1. 下記の一般式 (I)、一般式 (II)、一般式 (III)、一般式 (IV) もしくは一般式 (V) で表される化合物またはそれらの塩を含有することを特徴とする脂肪肝治療薬。

一般式 (I) :



[式中、R<sup>1</sup>は水素原子、ハロゲン原子または水酸基を示し、R<sup>2</sup>は低級アルキル基またはベンジル基を示す。R<sup>3</sup>はO R、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、低級アルキル基、低級アシル基、N R<sup>4</sup> R<sup>4'</sup>、ニトロ基またはシアノ基を示す。また、Rは水素原子、低級アルキル基、ベンジル基または置換基を有してもよい低級アシル基を示し、R<sup>4</sup>およびR<sup>4'</sup>は同一かもしくは互いに異なっていてもよい水素原子、低級アルキル基、低級アシル基、ベンジル基またはSO<sub>2</sub> R<sup>5</sup>を示す。R<sup>5</sup>は低級アルキル基またはベンジル基を示す。Wは酸素原子、二級窒素原子(NH)または硫黄原子を示す。\*は不斉炭素原子を意味する。]で示される化合物またはその塩。

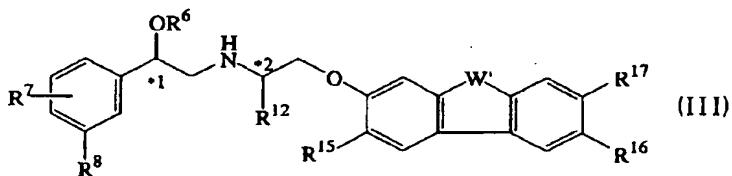
一般式 (II) :



[式中、R<sup>6</sup>は水素原子またはメチル基を示し、R<sup>7</sup>は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ベンジルオキシ基、アミノ基またはヒドロキシメチル基を示し、R<sup>8</sup>は水素原子、ヒドロキシメチル基、NHR<sup>9</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>10'</sup>またはニトロ基を示す。但し、R<sup>9</sup>は水素原子、メチル基、SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、ホルミル基またはCO

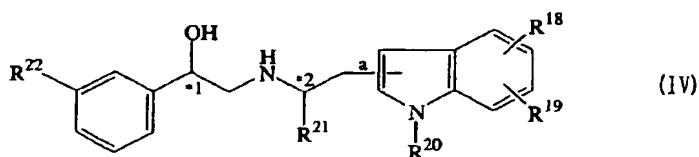
$NHR^{12'}$  を示し、 $R^{11}$  は低級アルキル基、ベンジル基または $NR^{10}R^{10'}$  を示す。また、 $R^{10}$  および $R^{10'}$  は同一かもしくは互いに異なっていてもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。 $R^{12'}$  は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。また、 $R^{12}$  は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。 $n$  は 1 または 2 であり、 $W$  は、二級窒素原子、酸素原子または硫黄原子を示す。 $n$  が 1 のとき、 $R^{13}$  あるいは $R^{14}$  のいずれか一方が水素原子で、他方は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。 $n$  が 2 のとき、 $R^{14}$  は水素原子で、 $R^{13}$  は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。 $*1$  は、不斉炭素原子を示し、 $*2$  および $*3$  は、 $R^{12}$  および $R^{14}$  がそれぞれ水素原子でない場合には不斉炭素原子を意味する。] で示される化合物またはその塩。

一般式 (III) :



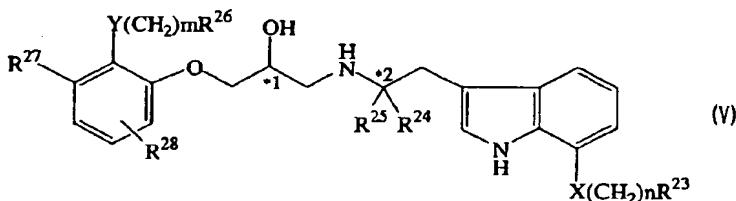
[式中、 $R^6$  は水素原子またはメチル基を示し、 $R^7$  は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ベンジルオキシ基、アミノ基またはヒドロキシメチル基を示し、 $R^8$  は水素原子、ヒドロキシメチル基、 $NHR^9$ 、 $SO_2NR^{10}R^{10'}$  またはニトロ基を示す。但し、 $R^9$  は水素原子、メチル基、 $SO_2R^{11}$ 、ホルミル基または $CONHR^{12'}$  を示し、 $R^{11}$  は低級アルキル基、ベンジル基または $NR^{10}R^{10'}$  を示す。また、 $R^{10}$  および $R^{10'}$  は同一かもしくは互いに異なっていてもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。 $R^{12'}$  は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。また、 $R^{12}$  は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。 $W'$  は、二級窒素原子、酸素原子、硫黄原子またはメチレン基を示し、 $W'$  が二級窒素原子、酸素原子または硫黄原子の場合は、 $R^{17}$  は水素原子で、 $R^{15}$  あるいは $R^{16}$  のいずれか一方が水素原子で、他方は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。また、 $W'$  がメチレン基の場合は、 $R^{15}$  および

$R^{16}$  はいずれも水素原子で、  $R^{17}$  は水素原子、 アミノ基、 アセチルアミノ基または水酸基を示す。 \*1 は、 不斉炭素原子を示し、 \*2 は、  $R^{12}$  が低級アルキル基である場合には不斉炭素原子を意味する。 ] で示される化合物またはその塩。一般式 (IV) ;



[式中、  $R^{18}$  は水素原子、 ハロゲン原子、 低級アルコキシ基、 低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、 カルボキシ低級アルコキシ基、  $R^{19}$  は低級アルコキシ基、 低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、 カルボキシ低級アルコキシ基、 低級アルコキシカルボニル基、 フェニル低級アルコキシ基、 ヒドロキシル基で置換されていてもよい低級アルキル基、 ジ低級アルキルアミノスルホニル基、  $R^{20}$  は水素原子または低級アルキル基、  $R^{21}$  は低級アルキル基、  $R^{22}$  はハロゲン原子またはトリフルオロメチル基を示し、 側鎖 a はインドール環の 2 位または 3 位への結合を示し、 \*1 および \*2 は不斉炭素原子を意味する。 ] で示される化合物またはその塩。

一般式 (V) ;



[式中、 X は酸素原子、 二級窒素原子または硫黄原子、 Y は酸素原子、 硫黄原子、 SO または  $SO_2$ 、  $R^{23}$  は水酸基、 低級アルコキシカルボニル基、 モノもしくはジ低級アルキルアミノカルボニル基、 環状アミノカルボニル基、 カルボキシル基、 スルファモイル基、 モノもしくはジ低級アルキルアミノスルホニル基、 環状アミノスルホニル基、 スルホン酸基または置換もしくは非置換フェニル基、  $R^{24}$  およ

びR<sup>25</sup>は、それぞれ独立して水素原子または低級アルキル基、R<sup>26</sup>は水素原子、置換もしくは非置換フェニル基、置換もしくは非置換ナフチル基、置換もしくは非置換の単環性ヘテロアリール基、または置換もしくは非置換の二環性ヘテロアリール基、R<sup>27</sup>は水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、置換もしくは非置換ベンジル基、水酸基、アルキルチオ基、アミノ基、低級ジアルキルアミノ基または低級アルキルスルホニルアミノ基、R<sup>28</sup>は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基、mは0、1、2または3、nは1、2、3、4または5をそれぞれ示す。\*1は不斉炭素原子を意味する。R<sup>24</sup>とR<sup>25</sup>が互いに異なる場合には、\*2は不斉炭素原子を意味する。]で示される化合物またはその塩。

2. 一般式(I)、一般式(II)もしくは一般式(III)で表される化合物またはそれらの塩を含有することを特徴とする請求項1に記述の脂肪肝治療薬。

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP02/02486

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

Int.Cl' A61K31/343, 31/381, 31/403, 31/4045, A61P1/16//C07D209/14, 209/88, 307/91, 333/64

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl' A61K31/343, 31/381, 31/403, 31/4045, A61P1/16, C07D209/14, 209/88, 307/91, 333/64

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS, REGISTRY (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/17962 A1 (Asahi Kasei Kabushiki Kaisha), 15 March, 2001 (15.03.01), (Family: none)	1, 2
X	WO 01/4092 A1 (Asahi Kasei Kogyo Kabushiki Kaisha), 18 January, 2001 (18.01.01), & EP 1195371 A1 & NO 2002000073 A	1, 2
X	WO 00/59885 A1 (Asahi Kasei Kogyo Kabushiki Kaisha), 12 October, 2000 (12.10.00), & EP 1174426 A1 & NO 2001004781 A	1, 2
X	WO 00/58287 A1 (Asahi Kasei Kogyo Kabushiki Kaisha), 05 October, 2000 (05.10.00), & BR 2000009315 A & EP 1174425 A1 & NO 2001004672 A	1, 2

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

"A"	Special categories of cited documents: document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier document but published on or after the international filing date	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&"	document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		

Date of the actual completion of the international search 10 May, 2002 (10.05.02)	Date of mailing of the international search report 21 May, 2002 (21.05.02)
--------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
----------------------------------------------------------------	--------------------

Facsimile No.	Telephone No.
---------------	---------------

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/02486

## C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/35890 A1 (Asahi Kasei Kogyo Kabushiki Kaisha), 22 June, 2000 (22.06.00), & EP 1142883 A1 & NO 2001002973 A	1,2
X	WO 99/1431 A1 (Asahi Kasei Kogyo Kabushiki Kaisha), 14 January, 1999 (14.01.99), & AU 9880334 A & EP 997458 A1 & NO 9906453 A & US 6172099 A	1,2
X	WO 97/25311 A1 (Asahi Kasei Kogyo Kabushiki Kaisha), 17 July, 1997 (17.07.97), & JP 9-249623 A & JP 2000-239255 A & CA 2242351 A & AU 9711708 A & EP 882707 A1 & CN 1209119 A & NO 9803197 A & US 6037362 A & US 6187809 A & CN 1295064 A & NO 2001002876 A	1,2
P,X	WO 01/83453 A1 (Asahi Kasei Kabushiki Kaisha), 08 November, 2001 (08.11.01), (Family: none)	1,2
P,X	WO 01/83451 A1 (Asahi Kasei Kabushiki Kaisha), 08 November, 2001 (08.11.01), (Family: none)	1,2
P,X	WO 01/58843 A1 (Asahi Kasei Kabushiki Kaisha), 16 August, 2001 (16.08.01), (Family: none)	1,2
P,X	WO 01/54728 A1 (Asahi Kasei Kabushiki Kaisha), 02 August, 2001 (02.08.01), (Family: none)	1,2
P,X	WO 01/44187 A1 (Asahi Kasei Kabushiki Kaisha), 21 June, 2001 (21.06.01), (Family: none)	1,2
P,X	WO 01/25198 A1 (Asahi Kasei Kabushiki Kaisha), 12 April, 2001 (12.04.01), (Family: none)	1,2

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' A61K31/343, 31/381, 31/403, 31/4045, A61P1/16 // C07D209/14, 209/88, 307/91, 333/64

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' A61K31/343, 31/381, 31/403, 31/4045, A61P1/16, C07D209/14, 209/88, 307/91, 333/64

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS, REGISTRY(STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 01/17962 A1 (ASAHI KASEI KABUSHIKI KAISHA) 2001.03.15 (ファミリーなし)	1, 2
X	WO 01/4092 A1 (ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA) 2001.01.18 & EP 1195371 A1 & NO 2002000073 A	1, 2
X	WO 00/59885 A1 (ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA) 2000.10.1 2 & EP 1174426 A1 & NO 2001004781 A	1, 2

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

## 国際調査を完了した日

10. 05. 02

## 国際調査報告の発送日

21.05.02

## 国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

## 特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4 P 9159



電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
X	WO 00/58287 A1(ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA) 2000. 10. 05 & BR 2000009315 A & EP 1174425 A1 & NO 2001004672 A	1, 2
X	WO 00/35890 A1(ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA) 2000. 06. 22 & EP 1142883 A1 & NO 2001002973 A	1, 2
X	WO 99/1431 A1(ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA) 1999. 01. 14 & AU 9880334 A & EP 997458 A1 & NO 9906453 A & US 6172099 A	1, 2
X	WO 97/25311 A1(ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA) 1997. 07. 17 & JP 9-249623 A & JP 2000-239255 A & CA 2242351 A & AU 9711708 A & EP 882707 A1 & CN 1209119 A & NO 9803197 A & US 6037362 A & US 6187809 A & CN 1295064 A & NO 2001002876 A	1, 2
PX	WO 01/83453 A1(ASAHI KASEI KABUSHIKI KAISHA) 2001. 11. 08 (ファミリーなし)	1, 2
PX	WO 01/83451 A1(ASAHI KASEI KABUSHIKI KAISHA) 2001. 11. 08 (ファミリーなし)	1, 2
PX	WO 01/58843 A1(ASAHI KASEI KABUSHIKI KAISHA) 2001. 08. 16 (ファミリーなし)	1, 2
PX	WO 01/54728 A1(ASAHI KASEI KABUSHIKI KAISHA) 2001. 08. 02 (ファミリーなし)	1, 2
PX	WO 01/44187 A1(ASAHI KASEI KABUSHIKI KAISHA) 2001. 06. 21 (ファミリーなし)	1, 2
PX	WO 01/25198 A1(ASAHI KASEI KABUSHIKI KAISHA) 2001. 04. 12 (ファミリーなし)	1, 2

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**